INVESTIGACION y CIENCIA

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

PREVENCION
DETECCION PRECOZ
TERAPIAS INNOVADORAS

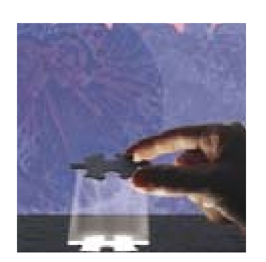
Cerco al cáncer

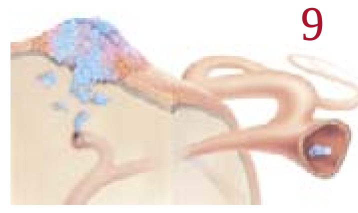


NOVIEMBRE 1996
1000 PTAS.

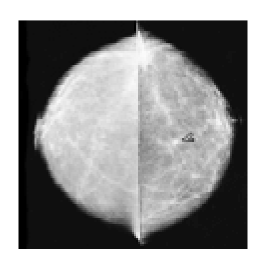


Noviembre de 1996 Número 242









SECCIONES

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
6-7	Alfred T. Kamajian
9	Fotomontaje de Patricia McDermond; fotografías cortesía de Photo Researchers, Inc.
10-11	Dana Burns-Pizer
12-15	Dimitry Schidlovsky
16-17	Merryn Macville y Thomas Reid
20-21	Dana Burns-Pizer
22	Dana Burns-Pizer (*arriba*); Dimitry Schidlovsky (*abajo*)
23	Dana Burns-Pizer
24	Jennifer C. Christiansen; Dana Burns-Pizer (*recuadro*)
26	Dimitry Schidlovsky
27	Fotomontaje de Patricia McDermond; fotos cortesía de Photo Researchers, Inc.
29	Nina Berman, SIPA
30	Slim Films
31	EM Unit, CVL Weybridge, Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
32	Maria Sutton
33	Slim Films
34	Adam J. Fernandez
35	Maria Sutton
37	Jim Lukoski, Black Star
38	M. Sutton (*arriba*); Slim Films (*abajo*)
39	Maria Sutton
41-42	Slim Films
43	Maria Sutton
44	Jared Schneidman Design
45	Escuela Médica de Dartmouth
47	Roberto Osti
48	Dan Winters
53	Fotomontaje de P. McDermond; fotos cortesía de Photo Researchers, Inc.
54	Eli Reichman
55	Tomo Narashima
56	Maria Sutton
57	Tomo Narashima
58	AP/Wide World Photos
59	Univ. de medicina John Hopkins (*radiografía*); J. C. Christiansen
60-61	Cortesía de C. A. Pelizzari (*arriba*); cortesía de M. L. Giger (*abajo*)
62	Cortesía de Charles A. Pelizzari
64	Roberto Osti
65-66	Roberto Osti (*superior izquierda*); Jennifer C. Christiansen
69	Fotomontaje de P. McDermond; fotos cortesía de Photo Researchers, Inc.
70	Cortesía de Varian Oncology Systems (*izda.*); A. Christie, Slim Films (*dcha.*)
71	Samuel Hellman (*arriba*); Andrew Christie, Slim films (*abajo*)
72-73	Cortesía de Medtronic, Inc. (*arriba*); Tomo Narashima (*abajo*)
74	Fotografías cortesía de Clinica Mayo
76	Roberto Osti (*superior izquierda*); Jennifer C. Christiansen
78	Jennifer C. Christiansen
81	Cortesía de Varian Associates, Inc.
82	J. Kirk Condyles, Impact Visuals
83	Gina Iannacchero
84	Jason Goltz
85	Fotomontaje de P. McDermond; fotos cortesía de Photo Researchers, Inc.
87	Cortesía de Pilar Garin-Chesa
88	Cortesía de Sydney Welt
89	Jana Brenning
90	Jennifer C. Christiansen
91	Cortesía de Alexander Knuth
92	Mark S. Kaminski
95	Audra Geres
97	Ian Worpole
98-99	Jana Brenning (*recuadro*); Ian Worpole
102-103	Maria Sutton (*recuadro*); Tomo Narashima
104	Michael S. O'Reilly y Lars Holmgren
105	Fotomontaje de Patricia McDermond; fotos cortesía de Photo Researchers, Inc.
107	Abraham Menashe
109	Blair Seitz (*arriba*); Jennifer C. Christiansen (*abajo*)
112	Johnny Johnson
113	Centro médico Dartmouth-Hitchcock
114	Roberto Osti
116-117	Slim Films
119	Susan Bonner
128	Cortesía de Oregon Freeze Dry

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

J. M. García de la Mora: *Cerco al cáncer, Desafios psicológicos del cáncer*; Santiago Torres: *Así se produce el cáncer*; Juan L. Serra: *Así se propaga el cáncer*; Esteban Santiago: *¿Cuáles son las causas del cáncer?* y *Estrategias para reducir el riesgo de cáncer*; Ana M.ª Rubio: *Quimioprevención del cáncer* y *¿Constituye un riesgo la terapia de sustitución hormonal?*; Angel Garcimartín: *Tratamientos alternativos del cáncer* y *Perfiles*; Luis Bou: *Control del dolor del cáncer, ¿Qué obstáculos impiden una atención médica ideal?, De cerca* y *Juegos matemáticos*; Jacobo Cárdenas: *Progresos en la detección del cáncer*;. José M.ª V. Martínez: *Avances en el tratamiento habitual del cáncer, ¿Cuándo está indicado un transplante de médula ósea?* y *Tipos de cáncer muy comunes*; Federico Garrido: *Inmunoterapia contra el cáncer*; Joandomènec Ros: *Nuevos objetivos moleculares de la oncoterapia*; Amalia Alcón Dominguez: *Cáncer y suministro sanguíneo*; J. Vilardell: *Hace...*, *Taller y laboratorio* e *Ideas aplicadas*

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
EDICIONES José María Valderas, *director*
ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
Carmen Lebrón Pérez
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (España)
Teléfono (93) 414 33 44 Telefax (93) 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
BOARD OF EDITORS Michelle Press, *Managing Editor*; Marguerite Holloway, *News Editor*; Ricki L. Rusting y Timothy M. Beardsley, *Associate Editors*; John Horgan, *Senior Writer*; W. Wayt Gibbs; Kristin Leutwyler; Madhusree Mukerjee; Sasha Nemecek; Corey S. Powell; David A. Schneider; Gary Stix; Paul Wallich; Philip M. Yam; Glenn Zorpette
PRODUCTION Richard Sasso
CHAIRMAN AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley
PUBLISHER John J. Moeling, Jr.

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono (93) 414 33 44
Fax (93) 414 54 13

Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	8.800	16.000
Extranjero	9.700	17.800

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pesetas
Extraordinario: 1.000 pesetas

—Todos los precios indicados incluyen el IVA, cuando es aplicable.

—En Canarias, Ceuta y Melilla los precios incluyen el transporte aéreo.

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Carretera de Irún, km. 13,350
(Variante de Fuencarral)
28049 Madrid Tel. (91) 662 10 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona
Teléfono (93) 414 33 44

PUBLICIDAD

GM Publicidad
Francisca Martínez Soriano
Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.
28009 Madrid
Tel. (91) 409 70 45 – Fax (91) 409 70 46

Cataluña y Baleares:
Miguel Munill
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona
Tel. (93) 321 21 14
Fax (93) 414 54 13

Difusión controlada



ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocromos reproducidos por Scan V2, S.A., Avda. Carrilet, 237 – 08907 L'Hospitalet (Barcelona)
Imprime Rotocayfo, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

Hace...

...cincuenta años

SCIENTIFIC AMERICAN: «En este nuestro país, el mejor alimentado del mundo, entre un tercio y la mitad de la población está falta de vitamina C. Este vital elemento nutritivo —esencial para el vigor y el rendimiento— se comercializa ahora bajo una forma sintética producida en masa. Los expertos han desarrollado procesos que se basan en combinar ácido ascórbico y sodio con alcohol metílico anhidro. La nueva vitamina C precipita en forma de masa cristalina pura.»

«La industria textil halla en la electrónica nuevos procedimientos para producir tejidos sin defectos de urdimbre. Una aplicación es el sistema de "parada instantánea", que, además de detectar las roturas accidentales del hilo (causantes de los defectos de urdimbre y de la depreciación comercial de las piezas), detiene inmediatamente los telares. Los hilos al entrar en las filadoras pasan por un ojal basculante, o interruptor del urdidor, que se mantiene abierto merced a la tensión del hilo. Cuando éste se rompe, el interruptor hace contacto con una varilla metálica y, entonces, una pequeña corriente eléctrica que penetra en un relé detiene la máquina casi al instante.»

...cien años

SCIENTIFIC AMERICAN: «El pasado 14 de noviembre una inmensa multitud se congregó en las cercanías del Hotel Metropole, en Londres, para presenciar la partida de la carrera de carruajes a motor en su recorrido de 75 kilómetros hasta Brighton. El motivo de la carrera fue la entrada en vigor de la nueva ley que abre las carreteras y vías públicas al uso de los carruajes a motor y la abolición de leyes anticuadas hasta hoy vigentes. En virtud de esas normas añejas a los vehículos autopropulsados no se les permitía correr a más de diez kilómetros por hora y debían ir precedidos por un caballista agitando una bandera roja. Casi cincuenta carruajes tomaron la salida y es una gran satisfacción saber que la carrera fue ganada por el carro motorizado American Duryea. La distancia se cubrió en cuatro horas.»

«La remoción, por voladura y excavación, de más de 1.250.000 metros cúbicos de roca del río Danubio representa uno de los trabajos de ingeniería más formidables y difíciles de los tiempos modernos. Al menos ya se han abierto las "Puertas de Hierro" que interceptaban el paso a este gran canal natural. Hay indicios de que los ingenieros romanos estudiaron el problema hace casi mil ochocientos años. El éxito del actual intento abarca casi cien kilómetros de la longitud del río y el canal le brindará ahora a Viena una salida despejada al mar para embarcaciones de hasta tres metros de calado.»

«Durante 1895 en Indiana se perforaron más de 2700 pozos de petróleo y según personas tan optimistas como bien informadas ese enorme total se sobrepasará en 1896. Se prevé que el estado de Indiana no tarde en ponerse al nivel de Pennsylvania y Ohio en la extracción anual de crudo. Mientras que se inauguraron 2711 pozos, sólo se secaron 754 el año pasado.»

...ciento cincuenta años

SCIENTIFIC AMERICAN: «Si hay un delito que deba suscitar la indignación de todos es la furtiva vileza de cortar los cables del telégrafo magnético. Esta canallada, si no es atajada por la vigilancia de toda la comunidad, acabará por privar al público de los importantes beneficios que se derivan de la mayor invención de la época. Suponen algunos que tal maldad procede de la envidia sin más contra la honra y prosperidad de nuestro país, que avanzan ambas rápidamente al amparo de un sistema de instituciones libres y empresas en expansión.»

«Se ha venido suponiendo que la mantequilla es una sustancia animal, pero investigaciones recientes demuestran que puede derivar de heno o hierba, sin contar con las vacas para su elaboración. Un químico experto puede producir casi siete kilogramos de mantequilla vegetal partiendo de unos cincuenta kilos de heno, lo que viene a equivaler casi al doble de lo que se saca de la leche de una vaca con la misma cantidad de heno. Podría esperarse ver la instalación de fábricas de mantequilla que compitan con las lecherías ordinarias.»

«Informa un corresponsal de Loweville que el 11 de noviembre hizo su aparición el meteoro más notable visto hasta ahora en aquella región. Se presentó de un tamaño mayor que el Sol e iluminó el hemisferio casi con la misma luz que el día. Se dejó ver durante casi cinco minutos y al final cayó en un campo del contorno. Los vecinos acudieron enseguida al lugar y encontraron una masa gelatinosa fétida de un metro veinte de diámetro.»

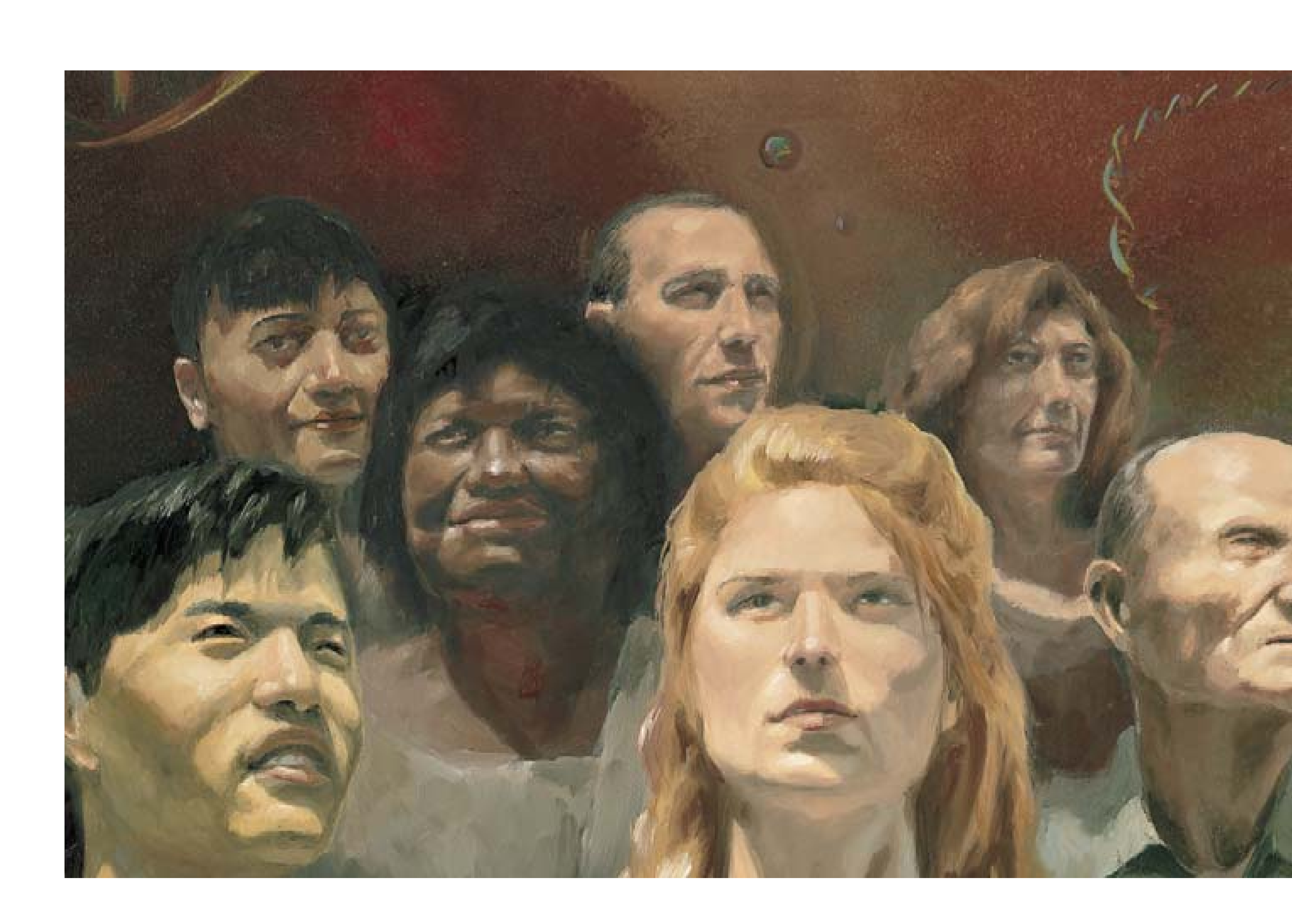
«Nuestro grabado es una ilustración del gran telescopio Rosse, una de las principales maravillas artificiales del mundo. Ha sido terminado hace poco por el conde de Rosse con un gasto de casi 60.000 dólares. Su tubo mide diecisiete metros de largo. El espéculo tiene un diámetro de un metro y ochenta centímetros, pesa unas cuatro toneladas y se compone de 126 partes de cobre y 57 1/2 partes de estaño. El telescopio descansa sobre una junta cardánica y se hace subir y bajar mediante una cadena y un torno. Por ahora, el aparato es del tipo newtoniano, es decir, el observador mira por el costado del tubo del extremo superior del telescopio.»

El gran telescopio Rosse

Cerco al cáncer

No está todavía dominado por el armamentario médico disponible. Sin embargo, los conocimientos modernos están dando por resultado mejores tratamientos, mejor prevención y más prometedoras perspectivas para los afectados por esta enfermedad

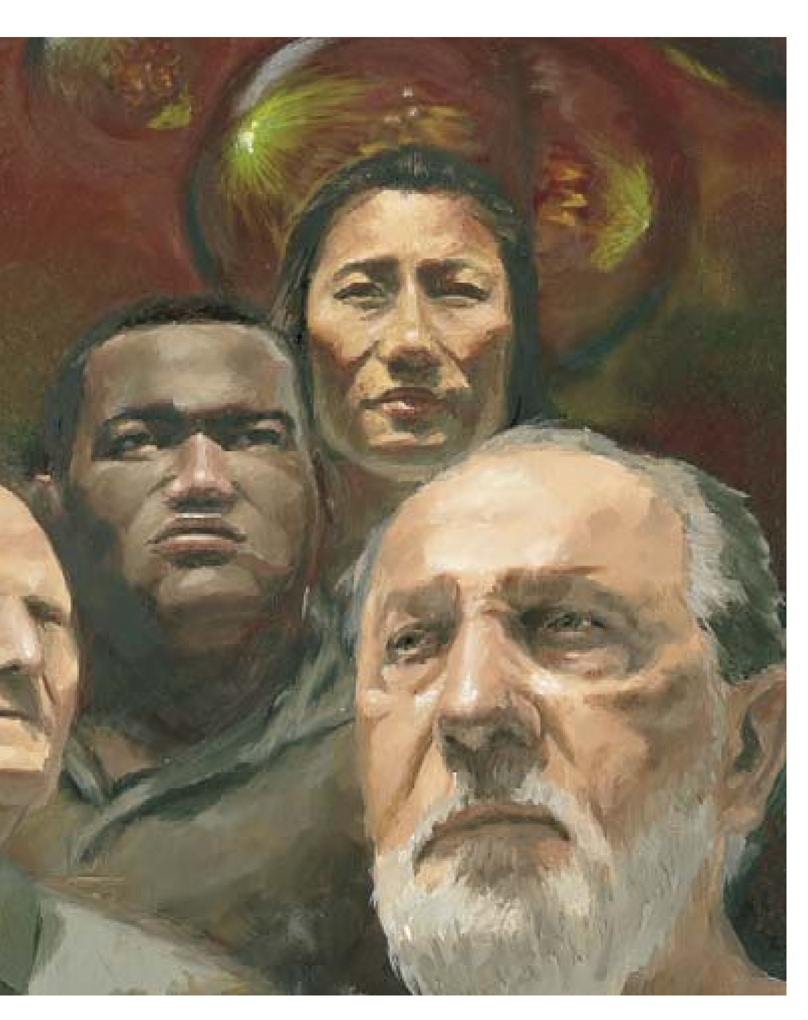
John Rennie y Ricki Rusting



Cuando el presidente Richard M. Nixon firmó la Ley del Cáncer, en la antevíspera de la Navidad de 1971, comprometió a los EE.UU. en una "guerra" contra el cáncer. Durante los 25 años transcurridos desde entonces se ha estado batallando contra esta enfermedad por todo el mundo, en los laboratorios, en los hospitales, en nuestras casas y en nuestros propios cuerpos. Nos invade una avalancha de informes sobre los progresos científicos —como si dijéramos partes llegados del frente— que dan cuenta aquí de nuevos descubrimientos, allí de la ampliación de otros, y nos hablan de muy aclamados "avances", los cuales se trasladan a la práctica con frustrante rareza. Advertencias sobre los peligros cancerígenos suenan una semana, sustituidas luego por otros avisos que, a veces, parecen contradecir a aquéllas.

¿Qué es, realmente, lo que la ciencia médica ha aprendido acerca del cáncer en este cuarto de siglo? ¿Con qué armas contamos para combatir a semejante enemigo, y qué significa de veras para un público angustiado toda esa balumba de descubrimientos?

No se puede soslayar el hecho de que aún está por disminuir la tasa conjunta de la mortalidad debida a todos los tipos de cáncer. Entre 1973 y 1992, último año éste para el que se dispone de datos globales, la tasa de la mortalidad causada por el cáncer aumentó, sólo en los Estados Unidos, un 6,3 %. (Tal tasa significa el número de muertes por cada 100.000 habitantes y "atiende a la edad", con lo que se corrigen las desviaciones debidas a los progresos en combatir otras enfermedades y a la creciente longevidad de la población.) Sobre todo a los afroamericanos y a las personas de más de 65 años no les fue nada bien; en ambos grupos la tasa de mortalidad general se disparó hasta subir alrededor de un 16 %.



Los epidemiólogos calculan que este año, en los EE.UU., morirán unos 555.000 pacientes de cáncer, lo cual supone 331.000 muertes más que en 1970. Alrededor del 40 % de los estadounidenses estarán aquejados alguna vez por la enfermedad y más de uno de cada cinco morirán a causa de ella; las tendencias son muy similares en la mayoría de los países desarrollados. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud estima que el cáncer mata cada año a unos 6 millones de personas.

Pero esas sombrías estadísticas no deberían ocultar los igualmente reales, entusiasmadores éxitos. Por ejemplo, ha habido notables reducciones de la mortalidad causada por algunos cánceres, en concreto por la enfermedad de Hodgkin, el linfoma de Burkitt, el cáncer testicular, ciertos cánceres de los huesos y de los músculos, y varios de los que afectan a los niños. En Norteamérica, y desde 1960, la mortalidad infantil debida al cáncer ha caído en picado: un 62 %.

También ha empezado a descender, al menos para algunos sectores de la población, la tasa de mortalidad debida a varios de los cánceres más agresivos. En los varones, la mortalidad por cáncer de pulmón disminuyó un 3 % entre 1990 y 1992, en gran parte porque se fumaron menos cigarrillos durante los últimos decenios. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama descendieron más de un 5 % entre 1989 y 1993, muy apreciablemente entre las mujeres de menos de 65 años y entre las de raza blanca. Este descenso parece deberse a una combinación de la detección precoz con la —probable— mejora del tratamiento. Y la mortalidad por cáncer colorrectal disminuyó cerca de un 17 % entre 1973 y 1992, gracias a la detección precoz y a las perfeccionadas estrategias de tratamiento.

En realidad, examinando bien los datos de la mortalidad se puede albergar un cauto optimismo. Las espantosas pérdidas producidas por el cáncer de pulmón oscurecen los logros conseguidos en este frente de batalla. Dejando a un lado el cáncer de pulmón (enfermedad en gran parte evitable), la tasa de mortalidad por todos los demás tipos de cáncer ha bajado un 3,4 % desde 1973 —y un 13,3 % en la población de menos de 65 años.

Mucho de este éxito, como advierten Samuel Hellmann y Everett E. Vokes, de la Universidad de Chicago, proviene de los nuevos modos de terapia y de combinaciones y planes de tratamiento más eficaces. Los adelantos terapéuticos incluyen asimismo un mayor uso de la intervención quirúrgica no extirpadora de órganos (minimizando las desfiguraciones, los dolores y las pérdidas funcionales) y un cada vez más logrado alivio de los efectos secundarios de la terapia. También se atienden mejor los problemas emocionales suscitados por la diagnosis y el tratamiento del cáncer. En resumen, que un diagnóstico de cáncer no tiene por qué significar la sentencia de muerte que supuso antaño.

Cierto que aún hay mucho por hacer. El de la prevención es un potencial inmenso por explotar. De un pasmoso 30 % de los cánceres fatales se puede echar la culpa principalmente al vicio de fumar, y una proporción equivalente es achacable al estilo de vida, sobre todo a las prácticas dietéticas y a la falta de ejercicio. (Un investigador ha llegado a decir que la mejor manera de evitar el cáncer es ir corriendo de una barra de ensaladas a otra). Según algunas apreciaciones, si la admi-

nistración y los individuos hiciesen más por reformar las conductas que implican riesgo, podrían salvarse del cáncer centenares de miles de vidas cada año, aunque no se descubriesen nuevos tratamientos.

También deberían salvarse más vidas a resultas del alud de descubrimientos básicos sobre la formación y el desarrollo del cáncer. Estos conocimientos, obtenidos con gran esfuerzo durante los últimos 20 años, permiten proyectar terapias nuevas que se apoyarán en los mecanismos moleculares anómalos de las células cancerosas.

Por desgracia, en ese camino se interponen obstáculos políticos y económicos, y la investigación orientada a mejorar la asistencia a los pacientes está amenazada de restricciones. Richard D. Klausner, director del Instituto Nacional del Cáncer, lamenta que los fondos destinados por el gobierno de los EE.UU. apenas se han mantenido al ritmo de la inflación durante los últimos 10 años. Tal estrechez significa, según Donald S. Coffey, de la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins, despedirse de centenares de líneas de trabajo que no podrán proseguir. Y asegura también que el Gobierno federal no ha lanzado nunca una auténtica ofensiva contra el cáncer: “El total de los fondos federales destinados cada año a la investigación sobre los dos tipos de cáncer que más se les diagnostican a los varones en los EE.UU. (el de próstata y el de pulmón) no bastaría ni para comprar tres nuevos aviones de combate.”

Los especialistas advierten que la tendencia de la administración sanitaria, con su insistir en la contención de los gastos, acabará dando al traste con el progreso. Las compañías aseguradoras se resisten cada vez más a suscribir los costes de las pruebas clínicas y los del seguimiento de éstas, que constituye el único modo de comprobar si una nueva idea encierra algún valor.

Sin embargo, para la mayoría de los ciudadanos, las cuestiones del consumo no son estadísticas ni políticas, sino personales y médicas. ¿Cuáles son los descubrimientos más recientes sobre cómo se desarrolla el cáncer y llega a ser letal? ¿Qué enfoque está más al día en cuanto a evitar, detectar y tratar el cáncer? ¿Qué hallazgos es más probable que se difundan y salven vidas? En estas páginas se hallarán respuestas a tales preguntas.

Al mismo tiempo, los siguientes artículos sugieren que, en un futuro previsible, los médicos podrán determinar, a partir tan sólo de una gota de sangre o de orina, si una persona está en especial peligro de padecer cáncer o si tiene un tumor microscópico que aún no se haya hecho notar. Para los individuos en peligro, se dispondrá seguramente de varias estrategias de prevención —desde cambios en el comportamiento hasta medicaciones profilácticas. Para quienes ya tengan cáncer, el análisis de los genes del tumor revelará el grado de malignidad de éste, qué duración e intensidad de tratamiento necesite y qué terapias puedan ser eficaces. Procurando que los planes preventivos y los tratamientos se ajusten a esas directrices, los médicos lograrán, por fin, que el cáncer resulte mucho menos mortífero y aterrador.

Algunos investigadores que se esfuerzan por alcanzar esas metas están empezando a considerar el cáncer como una patología que, aunque incurable, podría, a la larga, controlarse. Erradicar del cuerpo de un enfermo de cáncer toda célula sospechosa es algo muy difícil y en muchos casos tal vez imposible o innecesario. ¿No hay millones de personas que siguen vivas a pesar de sufrir enfermedades crónicas como la diabetes o el asma? Si los médicos pudieran contribuir a que enfermos actualmente desahuciados disfrutaran de unos cuantos años más de gratificante vida sin dolores, debería esto contar como un significativo logro. El día en que se domine por completo al cáncer quizá tarde, pero los instrumentos de que dispone ya la medicina son un comienzo de ese dominio.

La meta final sigue siendo, desde luego, la misma. Como Robert A. Weinberg, del Instituto Whitehead, observa, hemos de poner nuestras miras en el premio, que es la eliminación del tumor. La investigación médica no debe desistir jamás de seguir buscando el modo de curar el cáncer. Pero, entre tanto, es alentador saber que, aunque en la guerra contra tan terrible morbo aún no hemos conseguido la victoria definitiva, mediante estrategias de contención podremos hacer que en la vida de los enfermos aumenten los años de bienestar.

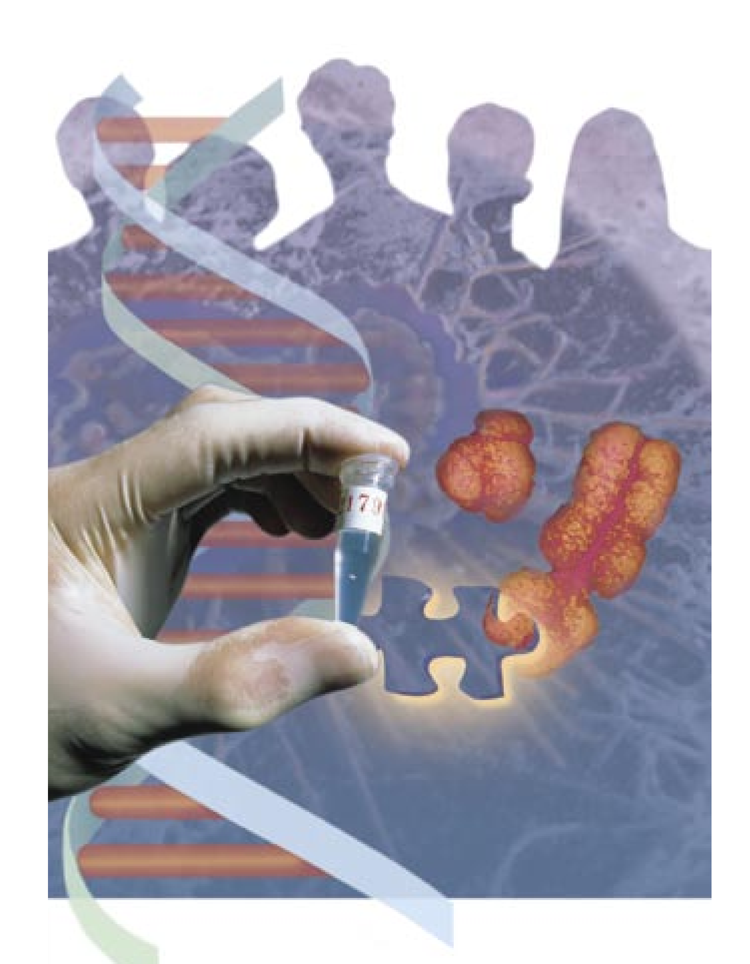
Mortalidad por cáncer en España, 1992

Causas de muerte	Varones	Mujeres	Total
Tumor maligno del labio, de la cavidad bucal y de la faringe	1796	313	2109
Tumor maligno de otros órganos digestivos y del peritoneo	15.327	11.539	26.866
Tumor maligno de las fosas nasales, del oído medio y de los senos paranasales	66	25	91
Tumor maligno de la laringe	1896	40	1936
Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	13.644	1397	15.041
Tumor maligno de la pleura	99	55	154
Tumor maligno del timo, del corazón y del mediastino	69	38	107
Tumor maligno de otros sitios y de los mal definidos del aparato respiratorio y de los órganos intratorácicos	54	7	61
Tumor maligno de los huesos, del tejido conjuntivo, de la piel y de la mama	1044	6430	7474
Tumor maligno de los órganos genitourinarios	8398	4539	12.937
Tumor maligno del ojo	28	30	58
Tumor maligno del encéfalo	940	686	1626
Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas del sistema nervioso	26	24	50
Tumor maligno de la glándula tiroides	84	178	262
Tumor maligno de otras glándulas endocrinas y de órganos similares	65	59	124
Tumor maligno del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos	3024	2535	5559

FUENTE: Instituto Nacional de Estadística

El cáncer comienza con una célula que pierde el control de su crecimiento y se propaga sin freno. Los progresos habidos en el conocimiento de los cambios que se producen en el comportamiento celular son extraordinarios. Esos descubrimientos son la base de muchas de las ideas actuales para mejorar la calidad de vida.

Conocimientos fundamentales



INDICE

Así se produce el cáncer

Las bases moleculares del cáncer salen a la luz y sugieren nuevas aproximaciones terapéuticas

Robert A. Weinberg

El desarrollo del cáncer ha dejado de ser un misterio. A lo largo de los últimos veinte años, los investigadores han realizado progresos espectaculares en el esclarecimiento de sus bases moleculares. Los descubrimientos son sólidos, resistirán a las futuras generaciones de investigadores y sentarán las bases para tratamientos revolucionarios de la enfermedad. Nadie puede predecir con exactitud cuándo se aplicarán las terapias que saldrán al paso de las alteraciones moleculares operadas en las células cancerosas, ya que la traducción de nuevos conocimientos en práctica clínica es complicada, lenta y cara. Pero se trabaja en ello.

Bajo el término "cáncer" se amparan más de 100 formas de la enfermedad. Casi todos los tejidos del cuerpo pueden llegar a desarrollar un estado maligno, y en algunos casos hasta varios tipos distintos. Aunque cada cáncer tiene características únicas, los procesos básicos que los originan son muy similares. Por esa razón, me referiré en este artículo al "cáncer" en términos genéricos, recurriendo a tipos concretos para ilustrar reglas que parecen ser universales.

Los 30 billones de células que forman un cuerpo normal y sano viven en un condominio complejo e interdependiente, en el que unas regulan la proliferación de otras. Las células normales sólo se reproducen cuando reciben las instrucciones adecuadas que les envían otras células vecinas. Tal colaboración permanente asegura que cada tejido mantenga el tamaño y la arquitectura adecuada a las necesidades del cuerpo.

Las células cancerosas vulneran ese esquema. Ignoran los controles normales de proliferación y siguen sus propias instrucciones internas de reproducción. Gozan de una propiedad incluso más perniciosa: son capaces de emigrar del sitio donde se producen, invadir otros tejidos y formar masas en lugares distantes del cuerpo. Con el tiempo, los tumores formados por esas células malignas se vuelven cada vez más agresivos y se tornan letales en cuanto empiezan a destrozar tejidos y órganos vitales.

En los últimos 20 años, la ciencia ha descubierto un ramillete de principios básicos que gobiernan el desarrollo del cáncer. Sabemos ya que las células de un tumor descienden de una célula ancestral común, que en algún momento, generalmente décadas antes de que el tumor se manifieste, inició un programa de reproducción indebido. La transformación maligna de una célula acontece después, por acumulación de mutaciones en unos genes específicos. Esos genes son la clave para entender las raíces del cáncer.

Los genes residen en las moléculas de ADN de los cromosomas del núcleo celular. Un gen cifra una secuencia de aminoácidos, que deben engarzarse entre sí para formar una proteína particular, que es la que finalmente realiza el trabajo del gen. Cuando un gen se activa, la célula responde sintetizando la proteína cifrada. Las mutaciones génicas que cambian la cantidad o la actividad del producto proteínico, pueden perturbar el funcionamiento de una célula.

En la iniciación del cáncer desempeñan un papel fundamental dos clases de genes, que en conjunto constituyen sólo una pequeña proporción de toda la dotación génica del individuo. En sus versiones normales, controlan el ciclo de vida de la célula, esto es, la compleja secuencia de eventos que hacen que una célula crezca y se divida. Los protooncogenes "activan" el crecimiento, mientras que los genes supresores de tumores lo inhiben. Considerados en su conjunto, estos dos tipos de genes son responsables,

Etapas del desarrollo de un tumor

Representación esquemática del desarrollo de un tumor maligno de tejido epitelial. Los cánceres epiteliales, las especies más comunes, se denominan carcinomas. La masa que se ve aquí resulta de mutaciones operadas en cuatro genes, aunque puede variar el número de genes implicados en los tumores reales.

1 El desarrollo del tumor comienza cuando una célula (*naranja*) de una población normal (*beige*) sufre una mutación genética que refuerza su tendencia a proliferar, siendo así que, en condiciones de normalidad, debería estar quiescente.

2 La célula alterada y su progenie conservan su apariencia normal, pero se reproducen en exceso; experimentan, pues, un fenómeno de hiperplasia. Al cabo de los años, una de entre un millón (*rosa*) sufre otra mutación que le mina, todavía más, el control del crecimiento celular.

3 Además de una proliferación desmesurada, la progenie de esta célula presenta un aspecto anormal en su morfología y orientación. Se dice que el tejido presenta displasia. De nuevo, transcurrido cierto tiempo, se produce una mutación poco frecuente que altera el comportamiento celular (*morado*).

en buena medida, de la proliferación celular incontrolada que se observa en los tumores humanos.

Cuando mutan, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes carcinogénicos capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora del crecimiento, o una forma hiperactiva de la misma. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando las mutaciones los silencian. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que, en situación de normalidad, impide el crecimiento desmesurado.

Para que un tumor se desarrolle, deben ocurrir mutaciones en media docena o más de genes que controlan el crecimiento de las células fundadoras. Formas alteradas de otras clases de genes participan también en la creación de un estado maligno, permitiendo específicamente que una célula que prolifera se torne invasiva y se disemine por todo el cuerpo (metástasis).

Las claves para entender el papel que desempeñan los genes supresores de tumores y los protooncogenes, mutados, en el desarrollo del cáncer, vienen dadas por el estudio de las funciones celulares que ejercen en condiciones de normalidad, es decir, de genes no mutados. Dos décadas de investigaciones nos han permitido conocer tales funciones genéticas normales con una claridad y detalle sin precedentes.

Muchos protooncogenes cifran proteínas que participan en cadenas moleculares de transmisión de señales estimuladoras del crecimiento. Esas señales se van transmitiendo desde el exterior celular hasta los sitios más recónditos del interior de la célula. El crecimiento de una célula se sale de control (se desregula) cuando en uno de sus protooncogenes se produce una mutación que altera una ruta estimuladora del crecimiento; en virtud de lo cual, la ruta se mantiene permanentemente activa cuando no debiera estarlo.

Esas rutas reciben y procesan señales estimuladoras del crecimiento emitidas por otras células en un tejido determinado. Tal sistema de señales célula-célula suele comenzar cuando una célula libera factores de crecimiento. Una vez liberadas, estas proteínas se mueven a través del espacio intercelular y terminan engarzadas en receptores específicos (moléculas "antena") que hay en la superficie de otras células cercanas. Los receptores se alojan en la membrana exterior de la célula diana, de suerte tal que uno de sus extremos se orienta hacia el espacio extracelular, y el otro se introduce en el interior de la célula o citoplasma. Cuando un factor estimulador del crecimiento se une a un receptor, éste transmite una señal de proliferación a otras proteínas presentes en el citoplasma. A su vez, estas proteínas emiten señales estimuladoras a toda una sucesión de proteínas distintas, en una cascada que acaba en el corazón de la célula, su núcleo. En el núcleo, otras proteínas, los factores de transcripción, responden activando a un conjunto de genes que son los que coadyuvan a que la célula entre en su ciclo de crecimiento.

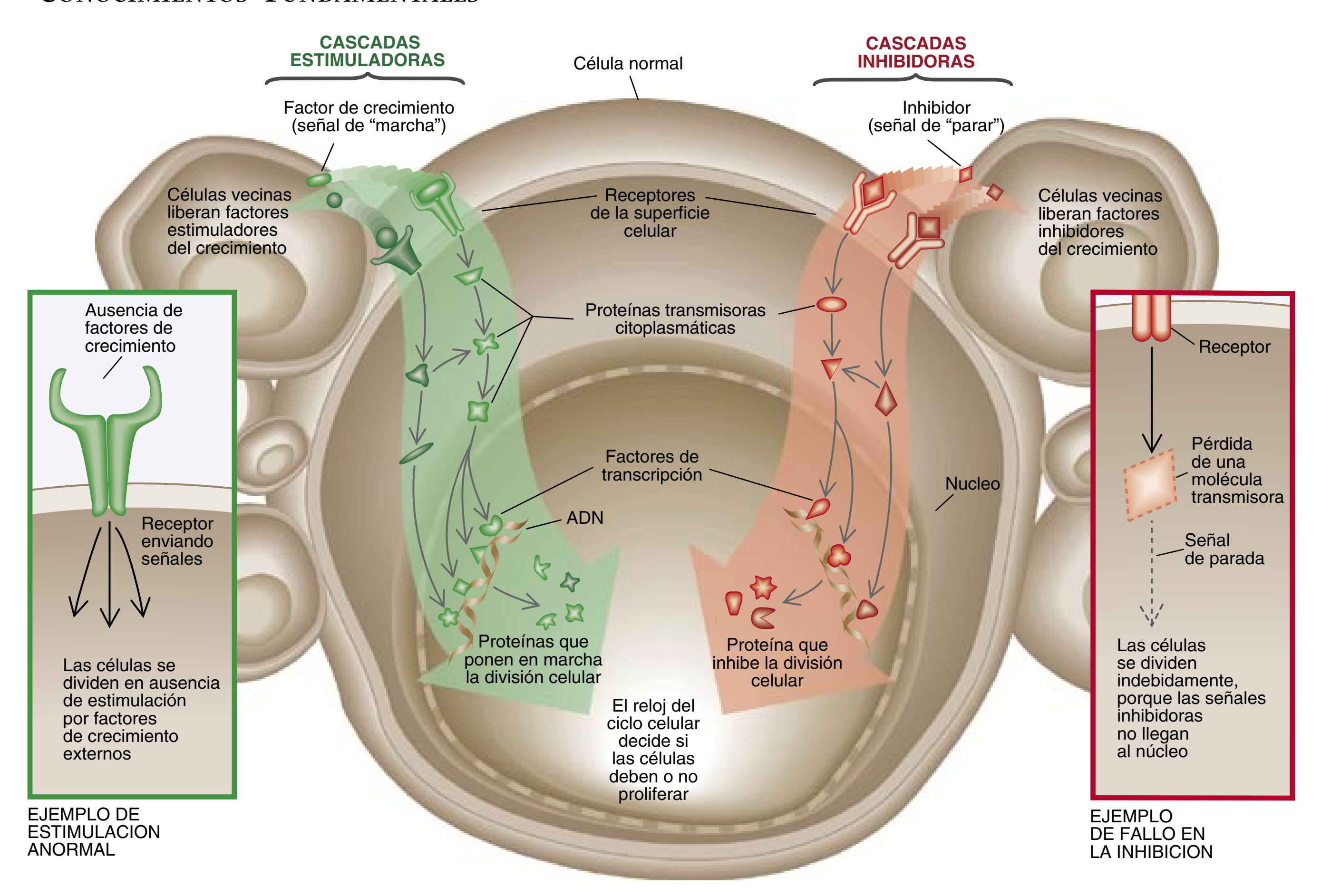
ROBERT A. WEINBERG enseña biología en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, donde se doctoró en 1969. Su laboratorio contribuyó al aislamiento del primer oncogén humano y el primer gen supresor de tumores.

Algunos oncogenes obligan a la célula a sobreproducir factores de crecimiento. Los sarcomas y gliomas (cánceres de tejido conectivo y células no neuronales del cerebro, respectivamente) liberan cantidades excesivas del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Otros tipos de cánceres secretan en demasía factor de crecimiento transformante de tipo alfa. Estos factores actúan, como siempre, sobre células cercanas pero, lo que es más importante, pueden provocar también la proliferación de la propia célula que los fabrica.

Los investigadores han identificado también versiones oncogénicas de genes de receptores. Los receptores aberrantes determinados por esos oncogenes liberan en el citoplasma celular un torrente de señales proliferativas, aunque no estén presentes los factores de crecimiento que urgen a la célula a replicarse. En este orden, las células del cáncer de mama presentan a menudo moléculas receptoras de tipo Erb-B2 que muestran tal comportamiento.

4 Las células afectadas muestran anomalías crecientes en su desarrollo y aspecto. Si el tumor no ha traspasado aún ninguna barrera para invadir otro tejido, se habla de un cáncer *in situ*. El tumor puede permanecer así indefinidamente. Sin embargo, algunas células pueden sufrir nuevas mutaciones (*azul*).

5 Si los cambios genéticos facilitan la invasión, por el tumor, de tejido circundante y la entrada de las células en el torrente sanguíneo o en la linfa, calificamos entonces como maligna la masa tumoral. Las células invasoras pueden iniciar nuevos tumores en otras partes del cuerpo (metástasis), que pueden ser letales si afectan a un órgano vital.



1. CASCADAS DE SEÑALES que, en las células normales, transmiten los mensajes de control del crecimiento desde la superficie externa hasta el núcleo. Allí, un complejo molecular, el reloj del ciclo celular, recoge todos los mensajes y decide si la célula debe o no dividirse. Las células cancerosas proliferan desmesuradamente porque algunas mutaciones genéticas hacen que la cascada estimuladora (*verde*) envíe demasiadas señales de “marcha” o porque las cascadas inhibidoras (*rojo*) dejan de enviar señales de “parar”. Una cascada estimuladora se vuelve hiperactiva si la mutación hace que algún componente, como el receptor de un factor de crecimiento (*recuadro de la izquierda*), envíe mensajes estimuladores de forma autónoma, sin esperar a las órdenes que en situación de normalidad les envían otros componentes situados curso arriba del proceso. En opción alternativa, las cascadas inhibidoras se bloquean cuando se elimina algún componente, un transmisor citoplasmático (*recuadro de la derecha*), y se rompe la cadena de señales.

Otros oncogenes perturban la cascada de señales en algún punto del citoplasma. El ejemplo mejor conocido es la familia de oncogenes *ras*. Las proteínas que cifran los oncogenes *ras* normales trasmiten señales estimuladoras, procedentes de los receptores de factores de crecimiento, a otras proteínas situadas curso abajo en la cascada. Las proteínas cifradas por los genes *ras* mutantes, sin embargo, están siempre activas, aunque los receptores de los factores de crecimiento no les estén enviando señales. En casi una cuarta parte de los tumores humanos, incluidos los carcinomas de colon, páncreas y pulmón, se encuentran proteínas Ras hiperactivas. (Los carcinomas son los cánceres más comunes. Se originan en las células epiteliales que tapizan las cavidades corporales y forman la capa externa de la piel.)

Otros oncogenes, así los de la familia *myc*, alteran la actividad de los factores de transcripción nucleares. En condiciones normales, las células producen factores de transcripción Myc sólo cuando se estimulan por factores de crecimiento que afectan a la superficie celular. Una vez sintetizadas, las proteínas Myc activan genes que inducen el crecimiento celular. Pero en muchos tipos de cánceres, especialmente los que tienen que ver con los tejidos sanguíneos, los niveles de Myc se mantienen siempre altos, aun cuando falten los correspondientes factores de crecimiento.

El descubrimiento de cascadas de proteínas que portan mensajes proliferativos desde la superficie celular hasta el núcleo, ha supuesto algo más que una mera satisfacción intelectual. Al ser las responsables de la activación de la multiplicación de las células malignas, se convierten en atractivas dianas para quienes laboran en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Media docena de empresas trabajan en drogas diseñadas para bloquear los receptores de factores de crecimiento aberrantes. Al menos otros tres laboratorios farmacéuticos se afanan en la creación de compuestos que bloqueen la síntesis de las proteínas Ras aberrantes. Esos dos tipos de agentes pueden frenar el exceso de señales en células cancerosas cultivadas, pero queda por demostrar su eficacia en el bloqueo de la evolución de procesos tumorales en animales y humanos.

Para convertirse en malignas, las células deben hacer algo más que sobreexcitar la maquinaria que promueve el crecimiento. Deben también encontrar la forma de evadir o ignorar las señales de freno emitidas por sus células vecinas normales. Los mensajes inhibidores recibidos por una célula normal fluyen hacia el núcleo, lo mismo que las señales estimuladoras,

a través de cascadas moleculares. En las células cancerosas, esas cascadas deben inactivarse, para que la célula haga caso omiso de las potentes señales inhibidoras que llegan a su superficie. Los componentes críticos de esas cascadas moleculares, que son los productos de los genes supresores de tumores, faltan o están silenciados en muchos tipos de células cancerosas.

El factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF-β) puede detener el crecimiento de varios tipos de células normales. Algunas células de cáncer de colon se vuelven indiferentes al TGF-β porque tienen inactivo un gen que cifra un receptor para esa sustancia secretada. Algunos cánceres de páncreas inactivan el gen *DPC4*, cuyo producto proteínico actúa curso abajo del receptor del factor de crecimiento. Y otros cánceres silencian el gen *p15*, que cifra una proteína que, en su versión normal, responde a las señales del TGF-β deteniendo la maquinaria implicada en el ciclo de división celular.

Las proteínas supresoras de tumores pueden recurrir también a otros caminos para suspender la proliferación celular. Algunas, por ejemplo, bloquean el flujo de señales que discurren por los circuitos estimuladores del crecimiento. Uno de esos supresores es el producto del gen *NF-1*, molécula citoplasmática que inutiliza a la proteína Ras antes de que ésta pueda emitir órdenes promotoras del crecimiento. Las células que no tienen *NF-1* carecen, pues, de un factor importante para contrarrestar la acción de Ras y, por tanto, la proliferación incontrolada.

Varios estudios han demostrado que la introducción de un gen supresor de tumores en células cancerosas que carecen del mismo puede devolver cierto grado de normalidad a las células. Esos resultados sugieren posibles vías para combatir el cáncer, suministrando a las células malignas versiones intactas de los genes supresores de tumores que han perdido durante el desarrollo del tumor. Pese al atractivo que rodea a dicha idea, este tipo de estrategias se ve frenada por las dificultades técnicas con las que todavía tropieza la terapia génica de muchas enfermedades. Con los procedimientos actuales no se pueden introducir genes en un número suficiente de células de un tumor. Mientras no se remonte este obstáculo logístico, el uso de la terapia génica para curar el cáncer seguirá siendo una idea muy hermosa, pero inalcanzable.

Algunos genes implicados en cánceres humanos

Los protooncogenes cifran proteínas que estimulan la división celular. Sus formas mutadas, los oncogenes, pueden determinar que las proteínas estimuladoras sean hiperactivas y que las células proliferen en demasía. Los genes supresores de tumores cifran proteínas que inhiben la división celular. Las mutaciones pueden hacer que las proteínas se inactiven y priven, por tanto, a las células de unos frenos necesarios para evitar la proliferación. Los investigadores se esfuerzan por descifrar las funciones específicas de muchos genes supresores de tumores.

ONCOGENES

Genes de factores de crecimiento o sus receptores	
PDGF	Cifra el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Implicado en los gliomas (un cáncer de cerebro)
erb-B	Cifra el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Implicado en el glioblastoma (un cáncer de cerebro) y en el cáncer de mama
erb-B2	También denominado *HER-2* o *neu*. Cifra un receptor de factor de crecimiento. Implicado en cánceres de mama, glándulas salivales y ovario
RET	Cifra un receptor de factor de crecimiento. Implicado en el cáncer de tiroides
Genes de proteínas transmisoras citoplasmáticas de cascadas de señales estimuladoras	
Ki-ras	Implicado en cánceres de pulmón, ovario, colon y páncreas
N-ras	Implicado en leucemias
Genes de factores de transcripción que activan a genes que promueven el crecimiento	
c-myc	Implicado en leucemias y cánceres de mama, estómago y pulmón
N-myc	Implicado en neuroblastomas (cánceres de neuronas) y glioblastomas
L-myc	Implicado en el cáncer de pulmón
Genes para otros tipos de moléculas	
Bcl-2	Cifra una proteína que, en situación de normalidad, bloquea el suicidio celular. Implicado en linfomas de células *B*
Bcl-1	También denominado *PRAD1*. Cifra la ciclina D1, un componente estimulador del reloj del ciclo celular. Implicado en cánceres de mama, cabeza y garganta
MDM2	Cifra un antagonista de la proteína supresora de tumores p53. Implicado en sarcomas (cánceres de tejido conectivo) y otros tumores

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Genes de proteínas citoplasmáticas	
APC	Implicado en cánceres de colon y estómago
DPC4	Cifra una molécula transmisora de un cascada de señales que inhiben la división celular. Implicado en cánceres de páncreas
NF-1	Cifra una proteína que inhibe a una proteína estimuladora (Ras). Implicado en neurofibromas, feocromocitomas (cánceres del sistema nervioso periférico) y leucemia mieloide
NF-2	Implicados en meningiomas, ependimomas (cánceres de cerebro) y schwannomas (afectan a los revestimientos de los nervios periféricos)
Genes de proteínas nucleares	
MTS1	Cifra la proteína p16, uno de los componentes-freno del reloj del ciclo celular. Implicado en muchos cánceres
RB	Cifra la proteína pRB, uno de los frenos principales del ciclo celular. Implicado en retinoblastomas y cánceres óseos, de vejiga, pulmón y mama
p53	Cifra la proteína p53, que puede detener la división celular e inducir a las células anormales a suicidarse. Implicado en muchos cánceres
WT1	Implicado en el tumor de Wilms (riñón)
Genes de proteínas cuya localización celular no está determinada	
BRCA1	Implicado en cánceres de mama y ovario
BRCA2	Implicado en cáncer de mama
VHL	Implicado en cánceres de células renales

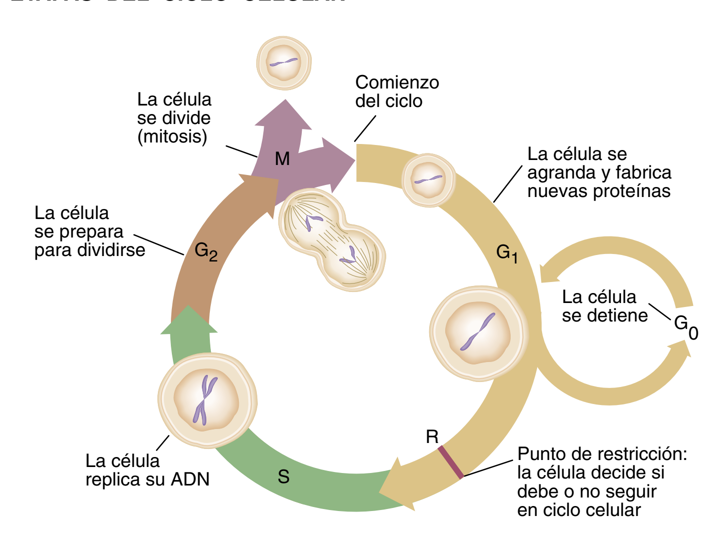
A lo largo de los últimos cinco años se han ido acumulando datos y observaciones que permiten desentrañar el destino intracelular de las rutas estimuladoras e inhibidoras. Convergen en el reloj del ciclo celular, un aparato molecular que hay en el núcleo. El reloj es el director ejecutivo de la célula, que, por lo que parece, se descontrola en prácticamente todos los tipos de cánceres humanos. En la célula normal, el reloj integra el conjunto de señales reguladoras del crecimiento recibidas por la célula, y decide si ésta debe entrar o no en el ciclo de división. Si la respuesta es positiva, el reloj dirige todo el proceso.

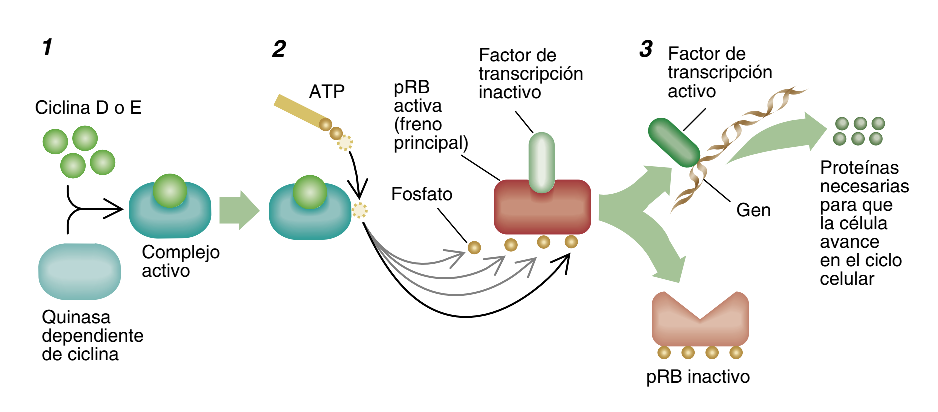
El ciclo celular consta de cuatro etapas. En la fase G1 (de "gap", intervalo), la célula aumenta de tamaño y se prepara para copiar su ADN. El copiado ocurre en la fase siguiente, denominada S (síntesis), durante la cual la célula duplica con precisión su complemento cromosómico. Una vez que los cromosomas se han replicado, la célula entra en la fase G2, durante la cual se prepara para la última fase, M (mitosis), fase en la que la célula se divide para engendrar dos células hijas, cada una de las cuales recibe una serie completa de cromosomas. Las nuevas células hijas entran inmediatamente en fase G1 y continúan el ciclo de

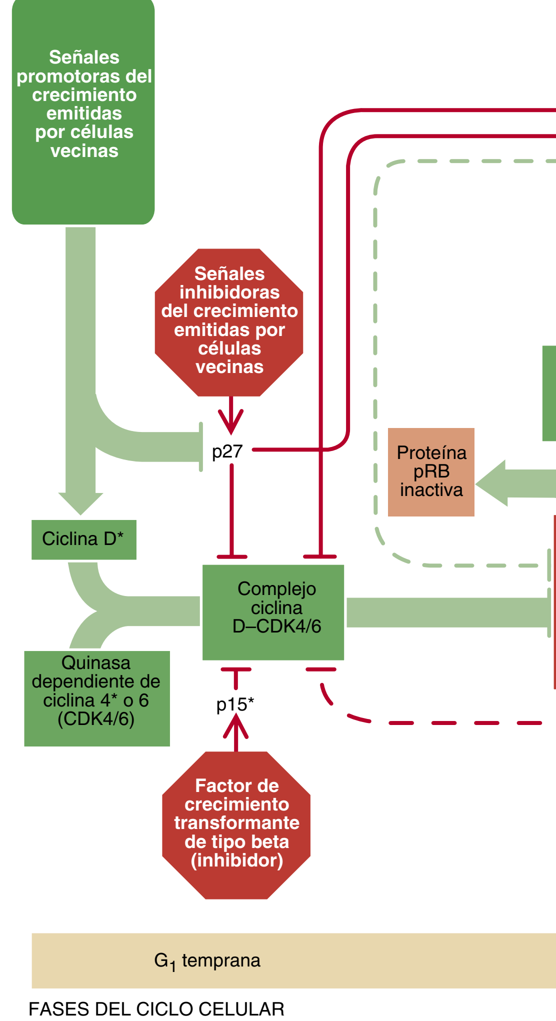
Reloj del ciclo celular y cáncer

Si no todos, la mayoría de los cánceres humanos crecen sin mesura no sólo porque se perturban las cascadas de señales celulares, sino también porque el reloj del ciclo celular se vuelve loco. El reloj, formado por un conjunto de proteínas nucleares que interaccionan entre sí, integra, en condiciones normales, mensajes procedentes de las cascadas estimuladoras e inhibidoras y, si prevalecen los mensajes estimuladores, pone en marcha el programa de división celular. La progresión a través de las cuatro etapas del ciclo celular (*a*) depende en gran medida de que se alcancen niveles elevados de ciclinas, unas proteínas: primero la de tipo D, luego la E, A y finalmente, la B.

Un momento crucial del ciclo tiene lugar al final de la fase G1, en el punto restrictivo (R), cuando la célula decide si debe o no cerrar el ciclo. Para que la célula pase a través de ese punto y entre en la fase S, es preciso que un conmutador molecular pase del estado apagado ("off") a encendido ("on"). Tal conmutación procede según se detalla (*b*): conforme suben los niveles de ciclinas D y E, estas proteínas se combinan con unas quinasas dependientes de ciclinas, y las activan (*1*). Estas enzimas (mientras forman parte del complejo quinasa-ciclina) arrebatan grupos fosfatos







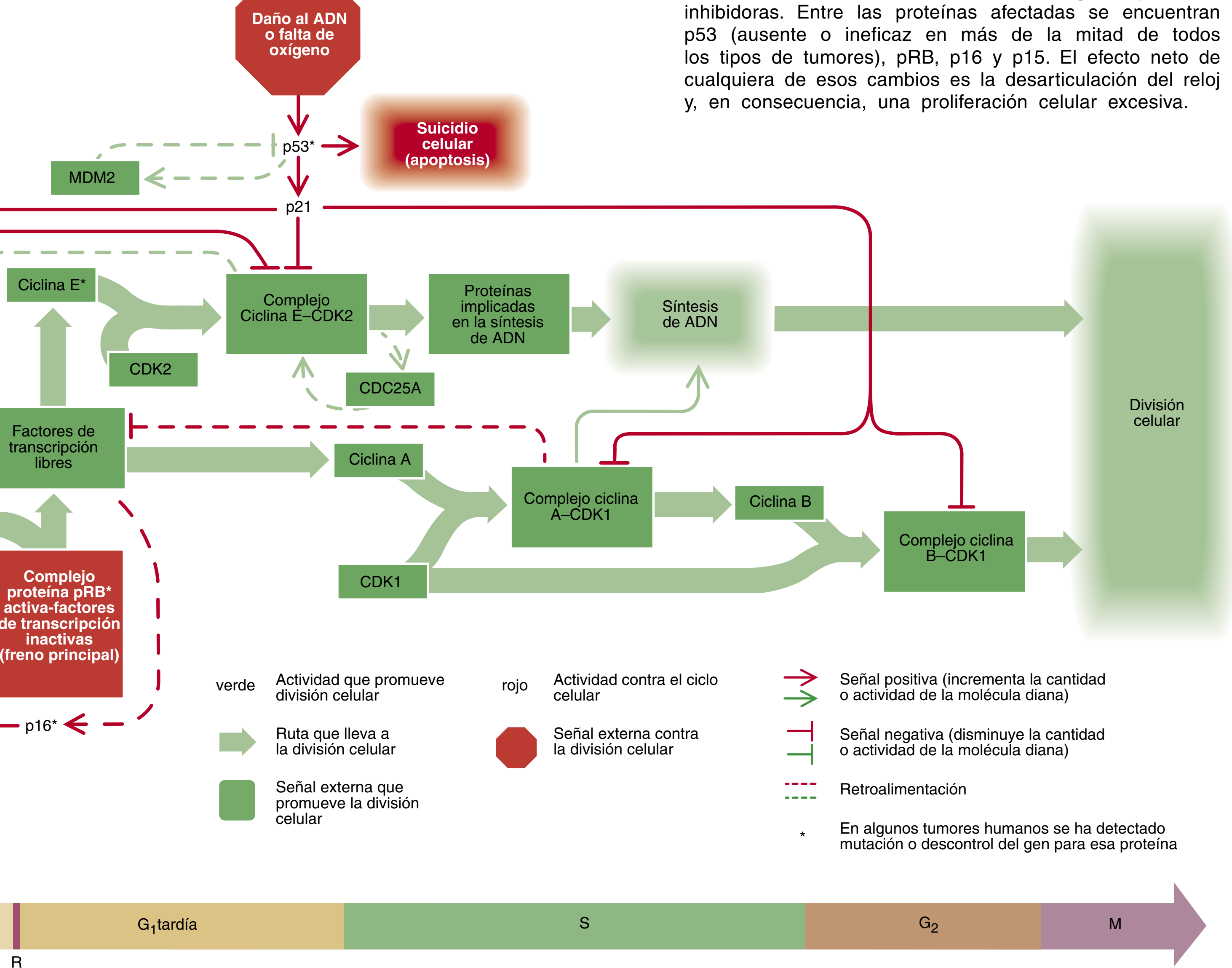
nuevo. En una opción alternativa, pueden detener el ciclo, temporal o permanentemente.

Para programar esta elaborada sucesión de acontecimientos, el reloj del ciclo celular se vale de diversos tipos de moléculas. Sus dos componentes esenciales, las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDK), se asocian entre sí e inician la entrada en los diferentes estadios del ciclo celular. En G1, por ejemplo, las ciclinas de tipo D se unen a la CDK4 o CDK6, y el complejo que resulta opera sobre una potente molécula inhibidora del crecimiento, la proteína pRB. Esta acción contraresta el freno impuesto por pRB y permite que la célula progrese hacia el final de la fase G1 y entre, por tanto, en la fase S (síntesis de ADN).

Diversas proteínas inhibidoras pueden reprimir el ciclo celular en alguna de sus fases. Las proteínas p15 (mencionada antes) y p16 bloquean la actividad de las CDK asociadas a la ciclina D, impidiendo así que la célula progrese de G1 a la fase S. Otro inhibidor de CDK, la proteína p21, puede actuar a lo largo del ciclo celular entero. La p21 está bajo el control de una proteína supresora de tumores, p53, que controla la salud celular, la integridad del ADN de sus cromosomas y la correcta terminación de las diferentes etapas del ciclo.

(*2*) de las moléculas de ATP (trifosfato de adenosina) y los transfieren a una proteína pRB, el freno maestro del reloj del ciclo celular. Si pRB no está fosforilada, bloquea el ciclo celular (conmutador en posición “off”) secuestrando otras proteínas, los denominados factores de transcripción. Pero cuando el complejo ciclina-quinasa añade suficientes fosfatos a pRB, el freno deja de actuar (*3, abajo*) y libera los factores de transcripción, que quedan libres para actuar sobre los genes (*3, arriba*). Los factores liberados estimulan la producción de varias proteínas requeridas en la continuación del ciclo celular.

En la figura *c* se resumen las múltiples interacciones moleculares que regulan el ciclo celular. Encima del punto R se pueden ver los cambios que ocurren para que el conmutador molecular esté en posición de encendido (“on”). En ciertos cánceres se ha detectado una sobreactividad de proteínas estimuladoras, las ciclinas D y E y la quinasa CDK4. También, la inactivación de algunas proteínas inhibidoras. Entre las proteínas afectadas se encuentran p53 (ausente o ineficaz en más de la mitad de todos los tipos de tumores), pRB, p16 y p15. El efecto neto de cualquiera de esos cambios es la desarticulación del reloj y, en consecuencia, una proliferación celular excesiva.



Las células del cáncer de mama suelen producir un exceso de ciclina D y ciclina E. En muchos melanomas, las células epiteliales han perdido el gen que cifra la proteína p16, encargada de servir de freno. En la mitad de todos los tipos de tumores humanos la proteína p53 no es funcional. Y en cánceres de cuello uterino producidos por infecciones de las células con un papilomavirus humano, tanto la pRB como la p53 suelen estar desarticuladas, eliminándose así dos de los principales inhibidores del reloj. El resultado final en todos los casos es que el reloj empieza a correr sin control, ignorando cualquier señal de alarma externa que le ordene detenerse. Si los investigadores consiguiesen idear estrategias para bloquear las ciclinas y CDK activas se podría detener el avance de las células cancerosas.

Hasta ahora he comentado dos formas de las que se valen, en condiciones normales, nuestros tejidos para detener la proliferación celular y evitar el cáncer. Previenen el exceso de multiplicación privando a las células de factores estimuladores del crecimiento o, alternativamente, inundándolas de factores antiproliferación. Sin embargo, como hemos visto, las células, en su camino hacia el cáncer, suelen ignorar esos controles, ya que se autoestimulan sin respetar las señales inhibidoras. El cuerpo humano equipa a sus células para esas eventualidades con ciertos sistemas auxiliares que protegen contra la división desenfrenada. Pero mutaciones ulteriores del repertorio genético de la célula pueden desarmar también esos sistemas de defensa y dejar paso a la tumoración.

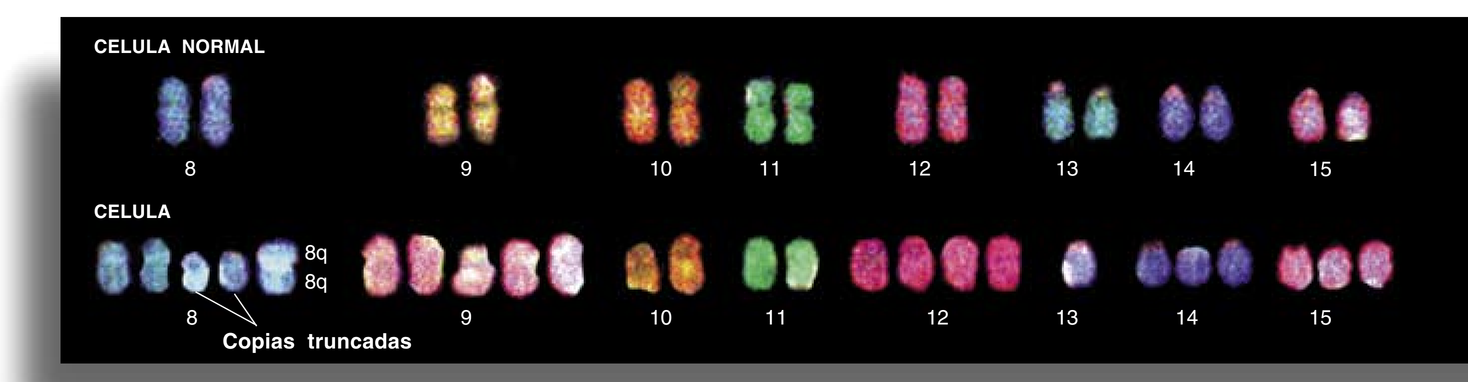
Uno de esos sistemas auxiliares, presente en todas las células humanas, provoca el suicidio celular ("apoptosis") si alguno de sus componentes esenciales resulta dañado o si sus sistemas de control se desregulan. Así, un daño en el ADN cromosómico puede poner en marcha la apoptosis. Investigaciones recientes indican que la creación de un oncogén o la inutilización de un gen supresor de tumores pueden también inducir esa respuesta. La destrucción de una célula dañada es un hecho grave para la célula implicada, pero explicable si se contempla al cuerpo en su conjunto, ya que los peligros potenciales que las mutaciones carcinogénicas causan al organismo revisten mayor gravedad que el pequeño precio que se paga por la pérdida de una simple célula. Los tumores que aparecen en nuestros tejidos se producirían, por tanto, a partir de las células genéticamente alteradas, muy pocas, que logran evadir el mecanismo de apoptosis conectado a su circuito de control.

En su transformación cancerosa, la célula utiliza varios medios para orillar la apoptosis. Entre sus muchas funciones, la proteína p53 coadyuva a poner en marcha el suicidio celular. Su inactivación en muchas células tumorales reduce la probabilidad de eliminación de las células genéticamente alteradas. Una producción excesiva de la proteína Bcl-2, en las células cancerosas, protege eficazmente contra la apoptosis.

Recientemente, los científicos han comprobado que la capacidad para escapar de la apoptosis puede poner en peligro a los pacientes, no sólo porque contribuye a la expansión de un tumor, sino también porque los tumores se vuelven resistentes a la terapia. Creíase antaño que la radioterapia y muchos fármacos utilizados en quimioterapia aniquilaban directamente las células malignas al provocar estragos en su ADN. Hoy sabemos que los daños que producen en el ADN tales tratamientos no suelen ser tan arrasadores. Lo que ocurre es que las células afectadas perciben que el daño no puede repararse fácilmente y ellas mismas se suicidan. Este descubrimiento implica que las células cancerosas que han burlado la apoptosis son menos sensibles al tratamiento. También sugiere que una terapia capaz de restaurar la capacidad de las células para suicidarse sería buena para combatir el cáncer, y mejoraría la eficacia de las medidas actuales, basadas en la radio y quimioterapia.

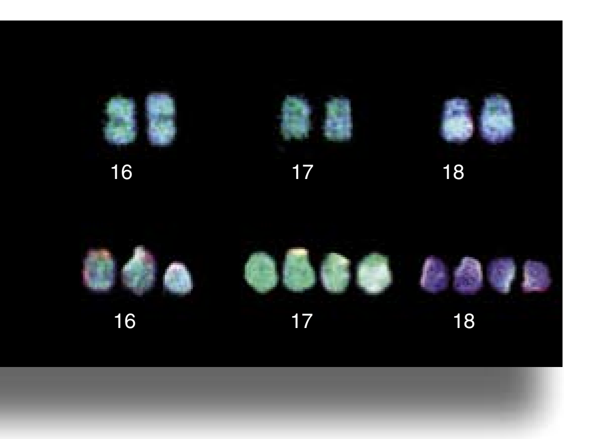
Nuestras células cuentan, además, con una segunda defensa contra la proliferación desenfrenada, muy distinta del programa de apoptosis. Es un mecanismo capaz de contar y limitar el número total de veces que la célula puede autorreproducirse.

Mucho de lo que se sabe sobre este sistema de protección viene de los estudios con células cultivadas



2. CROMOSOMAS HUMANOS de una célula normal (*arriba*) dispuestos por parejas idénticas. Sólo se muestran las parejas del 8 al 18. Por contra, los cromosomas de una célula de cáncer de cuello uterino presentan muchas anomalías (*abajo*). Con el cromosoma 8, por ejemplo, se observan tres alteraciones: mayor número de copias, deleción de material genético en algunas de ellas, y la rotura y posterior empalme de dos segmentos que no pertenecen al mismo cromosoma (*copia de la derecha*). La pérdida de copias, como en el caso del cromosoma 13, es también frecuente. Estos cambios favorecen la progresión de un tumor si activan un oncogén, incrementan el número de copias de un oncogén o eliminan un gen supresor de tumores.

en placas de petri. Cuando se toman células de un embrión humano o múrido y se cultivan, la población se duplica, aproximadamente, cada día. Pero después de un número más o menos fijo de duplicaciones (50 o 60 en células humanas), el crecimiento se detiene, momento en el cual se dice que las células se tornan senescentes. Esto, al menos, es lo que sucede cuando las células tienen sus genes *RB* y *p53* intactos. Las células que



sufren mutaciones inactivadoras en cualquiera de esos genes continúan dividiéndose cuando sus compañeras normales entran en senescencia. Con el tiempo, sin embargo, las supervivientes alcanzan una segunda fase, denominada crisis, en que muchas de las células mueren. Ocasionalmente, alguna célula escapa a esta muerte y se hace inmortal: ella y sus descendientes se multiplican sin tasa.

Estos eventos implican la existencia de un mecanismo encargado de contar el número de duplicaciones que experimenta una población celular. En los últimos años, la investigación ha descubierto el mecanismo molecular que lleva cabo la cuenta. Ciertos segmentos de ADN, denominados telómeros, presentes en los extremos de los cromosomas, son los que computan el número de generaciones de replicación que tienen lugar en una población de células y, en el momento adecuado, inician el proceso de senescencia y de crisis. Así se limita la expansión indefinida de las poblaciones celulares.

Igual que las puntas plastificadas de los cordones de los zapatos, los telómeros protegen de posibles daños los extremos cromosómicos. En la mayoría de las células humanas, los telómeros se van acortando un poquito cada vez que el cromosoma se replica durante la fase S del ciclo celular. Cuando la disminución de los telómeros sobrepasa cierta longitud crítica, suena una alarma que avisa a las células para que inicien la fase de senescencia. Si las células hacen caso omiso, la progresión en el acortamiento de los telómeros dispara la crisis, ya que el excesivo acortamiento de los telómeros provoca que los cromosomas se fusionen unos con otros o se rompan, creando un caos genético que es fatal para la célula.

Si el sistema de conteo basado en los telómeros funcionase adecuadamente en las células cancerosas, su proliferación excesiva se abortaría mucho antes de que el tumor alcanzase un tamaño muy grande. La expansión peligrosa sería cortada por el programa de senescencia o, si la célula evade este bloqueo, por el caos cromosómico que se produce en la fase de crisis. Pero esta última defensa se rompe durante el desarrollo de la mayoría de las células cancerosas, gracias a la activación de un gen que cifra una telomerasa.

Esta enzima, virtualmente ausente en la mayoría de las células sanas, pero presente en casi todas las células tumorales, reemplaza sistemáticamente los segmentos teloméricos que se pierden en cada ciclo celular. La telomerasa mantiene así la integridad de los telómeros y permite que las células se repliquen sin fin. La inmortalidad celular que resulta puede ser problemática por dos razones. Primera, porque hace que los tumores sean mayores; lo que es obvio. Segunda, porque da tiempo para que las células precancerosas o ya cancerosas acumulen mutaciones adicionales que incrementarán su capacidad replicativa, invasora y, finalmente, de metástasis.

Desde el punto de vista de la célula cancerosa, la producción de una sola enzima es una forma inteligente de derribar la barrera de la mortalidad. Sin embargo, la dependencia de una sola enzima puede convertirse en su talón de Aquiles. Si se pudiese bloquear la telomerasa en las células cancerosas, sus telómeros volverían a acortarse en cada división celular, las células entrarían en crisis y morirían. Esa es la razón de que varios laboratorios farmacéuticos traten de desarrollar drogas dirigidas contra la telomerasa.

Para que un tumor incipiente acumule todas las mutaciones que requiere su desarrollo maligno han de transcurrir, por lo común, varias décadas. En algunos individuos, sin embargo, ese intervalo temporal se acorta mucho, y contraen ciertos tipos de cáncer mucho antes de lo que suele ser habitual en los tumores en cuestión. ¿Cómo se puede acelerar la formación de un tumor?

En muchos casos, esta temprana aparición se explica porque el paciente hereda de alguno de sus progenitores un gen mutante causante del cáncer. Cuando un óvulo fecundado empieza a dividirse y replicarse, se copia todo el conjunto de genes que aportan óvulo y espermatozoide y se va distribuyendo a todas las células del cuerpo. De esta manera, un evento raro, como es una mutación en un gen crítico encargado de controlar el crecimiento, se convierte en ubicuo, ya que la mutación acaba implantándose en todas las células de cuerpo y no sólo en algunas al azar. En otras palabras, el proceso de formación del tumor se acelera, porque no hay que esperar a que se produzcan sus primeras etapas, las más lentas. En consecuencia, el desarrollo tumoral, que suele requerir tres o cuatro décadas para llegar a su fin, puede culminarse en sólo una o dos. Como esos genes mutantes pasan de generación en generación, muchos miembros de una misma familia pueden desarrollar un cáncer prematuramente.

Ejemplo paradigmático de ello es una variante hereditaria de cáncer de colon. La mayoría de los casos de cáncer de colon ocurren esporádicamente, como resultado de eventos genéticos aleatorios que se producen durante la vida de una persona. En ciertas familias, sin embargo, muchos individuos se ven afectados por tumores colónicos prematuros, producidos por un gen heredado. En los casos esporádicos, una mutación rara silencia a un gen supresor de tumor, denominado *APC*, en células epiteliales del intestino. La proliferación de estas células mutantes produce un pólipo benigno que puede convertirse en un carcinoma maligno. En ciertas familias, algunas formas defectivas de *APC* pasan de padres a hijos. Los miembros de esas familias desarrollan cientos e incluso miles de pólipos durante las primeras décadas de sus vidas, y algunos de ellos se convierten en carcinomas.

Va creciendo la lista de síndromes cancerosos familiares que pueden ya relacionarse con la herencia de un gen supresor de tumores mutado. A este respecto, versiones defectivas del gen de la *pRB* suelen provocar

el desarrollo de un cáncer de ojo, o retinoblastoma, en niños. Esas mismas mutaciones, más adelante, incrementan el riesgo de contraer osteosarcomas (cánceres óseos). Versiones mutantes heredadas del gen supresor de tumores *p53* producen tumores en múltiples sitios, en lo que se conoce como síndrome de Li-Fraumeni. Y los genes *BRCA1* y *BRCA2*, recientemente aislados, son responsables de los casos de cánceres de mama de tipo familiar, que constituyen un alto porcentaje de los cánceres de mama premenopáusicos y una proporción también importante de los cánceres de ovario de tipo familiar.

La aparición temprana de tumores puede explicarse también por mutaciones en otra clase de genes. Como he dado por sentado, en la mayoría de la gente el cáncer no aparece hasta bien tarde en su vida, o no se desarrolla nunca, porque vienen al mundo con genes "sanos". Con los años, sin embargo, nuestros genes se ven atacados por carcinógenos presentes en el ambiente y por agentes químicos que producen nuestras propias células. También se pueden introducir errores genéticos cuando las enzimas que replican el ADN durante el ciclo celular cometen errores. En la mayoría de los casos, esos errores los corrige rápidamente un sistema de reparación que poseen todas las células. Si el sistema no repara el error, la mutación correspondiente se perpetúa en las siguientes generaciones celulares.

La alta eficacia reparadora del sistema constituye una de las razones de que puedan pasar muchas décadas antes de que todas las mutaciones necesarias para que se desarrolle un tumor se reúnan, por azar, en una misma célula. Ciertos defectos hereditarios, sin embargo, pueden acelerar el desarrollo de un tumor impidiendo que las proteínas encargadas de reparar los daños del ADN actúen con eficacia. La consecuencia de ello es que las mutaciones que de suyo se acumularían muy lentamente, aparezcan con una frecuencia alarmante por todo el ADN de las células. Entre los afectados están, inevitablemente, los genes que controlan la proliferación celular.

Ese es el caso de otro tipo de cáncer de colon hereditario, no polipósico. Los individuos afectados fabrican versiones defectuosas de una proteína implicada en el mecanismo de reparación de los errores causados por el mecanismo de replicación del ADN. Debido a ello, las células del colon acumulan mutaciones muy deprisa, acelerándose el desarrollo del cáncer unas dos décadas o incluso más. Las personas afectadas por otro síndrome canceroso familiar, el xeroderma pigmentosum, heredan una copia defectuosa de un gen que dirige la reparación del ADN dañado por las radiaciones ultravioleta. Estos pacientes son propensos a varios tipos de cánceres de piel inducidos por la luz solar.

De la misma manera, las células de las personas que nacen con un gen *ATM* defectuoso encuentran dificultades para reconocer la presencia de ciertas lesiones en el ADN y poner en marcha la adecuada respuesta reparadora. Estas personas son susceptibles a degeneraciones neurológicas, malformaciones de vasos sanguíneos y a una variedad de tumores. Según algunos investigadores, hasta un 10 por ciento de los cánceres de mama hereditarios pueden corresponder a pacientes con una copia defectuosa de ese gen.

En los próximos diez años, la lista de genes de susceptibilidad al cáncer crecerá de manera espectacular merced al Proyecto Genoma Humano (cuyo objetivo es identificar todos los genes presentes en la célula humana). Junto con el desarrollo de técnicas de análisis de ADN cada vez más poderosas, el conocimiento de esos genes nos permitirá predecir qué miembros de las familias propensas al cáncer correrán riesgo de contraerlo y cuáles serán los afortunados que han heredado copias intactas de esos genes.

Aunque es mucho lo que ya sabemos de las bases genéticas de la proliferación celular incontrolada, apenas conocemos los rudimentos de los genes mutantes que contribuyen a los estadios posteriores del desarrollo tumoral, en particular de los que permiten a las células tumorales atraer a los vasos sanguíneos para nutrirse, para invadir los tejidos adyacentes y para llevar a cabo la metástasis. Pero las investigaciones en estas áreas están progresando con celeridad.

Estamos ya cerca de poder escribir la historia pormenorizada de muchos tumores humanos, desde el comienzo hasta su final fatal, biografías que se escribirán en el lenguaje de los genes y las moléculas. De aquí a diez años conoceremos con suma precisión la sucesión de eventos que integran esa compleja transformación de células normales en malignas.

Entenderemos entonces por qué ciertas masas locales nunca progresan más allá de su estado benigno y no invasivo. Estas formas de crecimiento benignas se encuentran en casi todos los órganos del cuerpo. Quizá también comprenderemos por qué unos genes mutantes contribuyen a la formación de algunos tipos de cánceres, pero no a otros. Por ejemplo, en los retinoblastomas, cánceres de vejiga y carcinomas de pulmón aparecen con frecuencia versiones mutantes del gen supresor de tumores *RB*, lo que ocurre sólo ocasionalmente en los carcinomas de colon y mama. Muy probablemente, muchas de las soluciones a estos misterios vendrán de las investigaciones en biología del desarrollo (embriología). Después de todo, los genes que gobiernan el desarrollo embrionario son, más tarde, las fuentes de nuestras malignidades.

La cantidad de información acumulada en las dos últimas décadas sobre los orígenes del cáncer no tiene parangón en la historia de las investigaciones biomédicas. Parte de estos conocimientos se están ya aprovechando para el desarrollo de herramientas moleculares que nos permitan detectar y determinar la agresividad de ciertos tumores. No obstante, a pesar de tantos progresos, resulta difícil pensar en nuevas terapias curativas. Una de las razones es que las células tumorales difieren muy poco de las sanas. Sólo una pequeña parte de las decenas de miles de genes que tiene una célula sufren daños durante la transformación maligna. Significa ello que el amigo normal y el enemigo maligno están hechos de la misma madera, y los disparos dirigidos contra el adversario pueden lesionar también al compañero.

Pese a todo, el signo de la batalla está cambiando. Las diferencias entre células normales y cancerosas, aunque sutiles, son reales. Y algunas características únicas de los tumores son excelentes dianas para ciertos fármacos de creación reciente.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE MULTISTEP NATURE OF CANCER. B. Vogelstein y K. W. Kinzler en *Trends in Genetics*, vol. 9, n.º 4, págs. 138-141, abril, 1993.

CANCER: THE RISE OF THE GENETIC PARADIGM. J. M. Bishop en *Genes and Development*, vol. 9, n.º 11, págs. 1309-1315; 1 de junio, 1995.

ONCOGENES. G. M. Cooper. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995.

Así se propaga el cáncer

Las células tumorales vagan por el cuerpo saltándose los controles que mantienen fijas en su debido asentamiento a las células normales

Erkki Ruoslahti

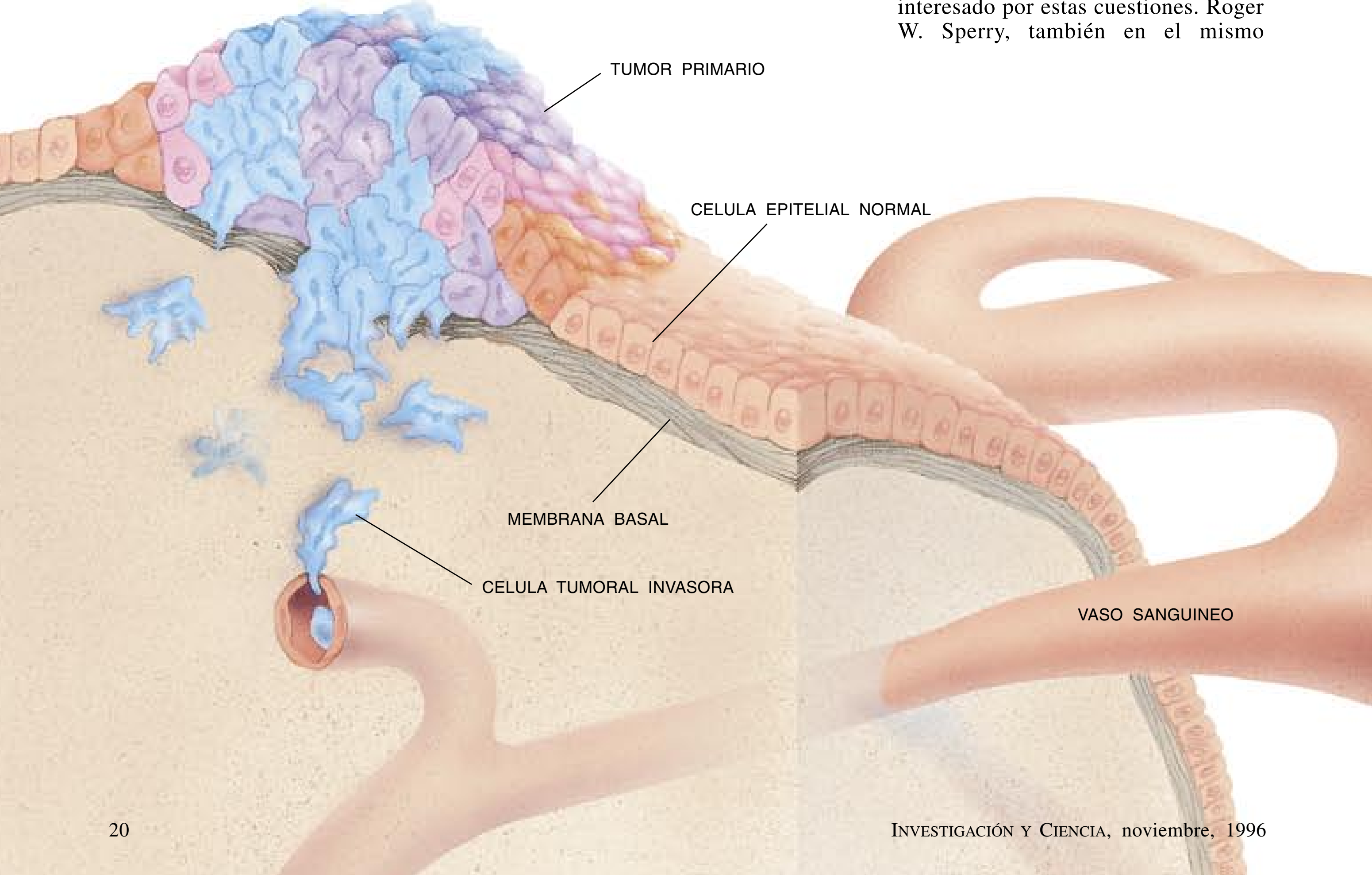
Nuestro cuerpo es una comunidad de células, en la que cada una ocupa su debido sitio donde realiza las tareas asignadas en beneficio del organismo. Salvo los leucocitos, que patrullan por el cuerpo para evitar la invasión de microbios y la lesión de los tejidos, las células normales permanecen en el tejido del que forman parte. Muy distintas son las células cancerosas, verdaderos pícaros que agreden e invaden otros tejidos.

A la metástasis, diseminación del cáncer hasta sitios distantes del cuerpo, se debe el carácter letal de aquél. El cirujano puede extirpar un tumor primario con cierta facilidad, pero un cáncer que ha entrado en metástasis acaba por diseminarse en tantos sitios, que anula las posibilidades de la intervención quirúrgica. Se entiende, pues, que la metástasis y la invasión de tejidos sanos por células cancerosas constituyan las notas distintivas de los tumores malignos.

Todos hemos visto la imagen, procedente de países con una sanidad rudimentaria, en que aparecen personas que conviven con tumores del tamaño de un balón de fútbol; las células que integran tales tumores benignos han proliferado en exceso, mas, a diferencia de las células cancerosas malignas, no invaden el tejido circundante ni producen metástasis.

La adquisición de la capacidad necesaria para emigrar a otro tejido es, por tanto, un hecho clave en el desarrollo del cáncer. Para acometer una metástasis, las células cancerosas deben abandonar su asentamiento de origen, invadir un vaso sanguíneo o linfático, viajar por la circulación hasta un lugar lejano y establecer una nueva colonia celular. En cualquiera de estas etapas han de sortear numerosos controles, los que cuidan de que las células normales permanezcan en su sitio.

Para entender cómo evitan las células tumorales tales controles, la investigación se centró en las señales que, en situación de normalidad, encaminan las células hacia su ubicación pertinente en el organismo y las mantienen allí durante la edad adulta. Entre 1968 y 1970, siendo yo alumno de posdoctorado en el Instituto de Tecnología de California, mi mentor William J. Dreyer se sentía interesado por estas cuestiones. Roger W. Sperry, también en el mismo



Instituto, había observado que las neuronas fotosensibles de la retina ocular crecían de forma ordenada extendiéndose en el cerebro de suerte tal, que las prolongaciones de una región retiniana determinada siempre se proyectaban hacia el interior de la misma región cerebral. Basados en dichos resultados, Dreyer y Leroy E. Hood postularon su hipótesis del "prefijo postal"; de acuerdo con la misma, una célula presenta en su superficie un sistema de dirección —escrito en un conjunto de moléculas y legible por moléculas situadas sobre otras células— que señala dónde le corresponde estar a la célula.

Me pareció entonces que, si existía tal sistema de dirección molecular, algo debía ir mal en el cáncer, porque las células cancerosas no se quedaban en su sitio. Me propuse dar con dichas moléculas. Otros laboratorios acabaron demostrando la realidad de las moléculas prefijo. Intervienen en la adhesión celular, es decir, en el anclaje de las células en estructuras adyacentes.

En tejidos normales, las células se adhieren entre sí y a la matriz extracelular; consiste ésta en una red insoluble de proteína que se extiende sobre el espacio intercelular. (La descripción refleja muy bien la disposición de los epitelios, que son la capa de células que forman la superficie externa de la piel y el forro del intestino, pulmones y otros órganos, punto de origen de muchos cánceres.) Los dos tipos de adhesión desempeñan diferentes papeles críticos en los procesos de invasión del tejido y de metástasis.

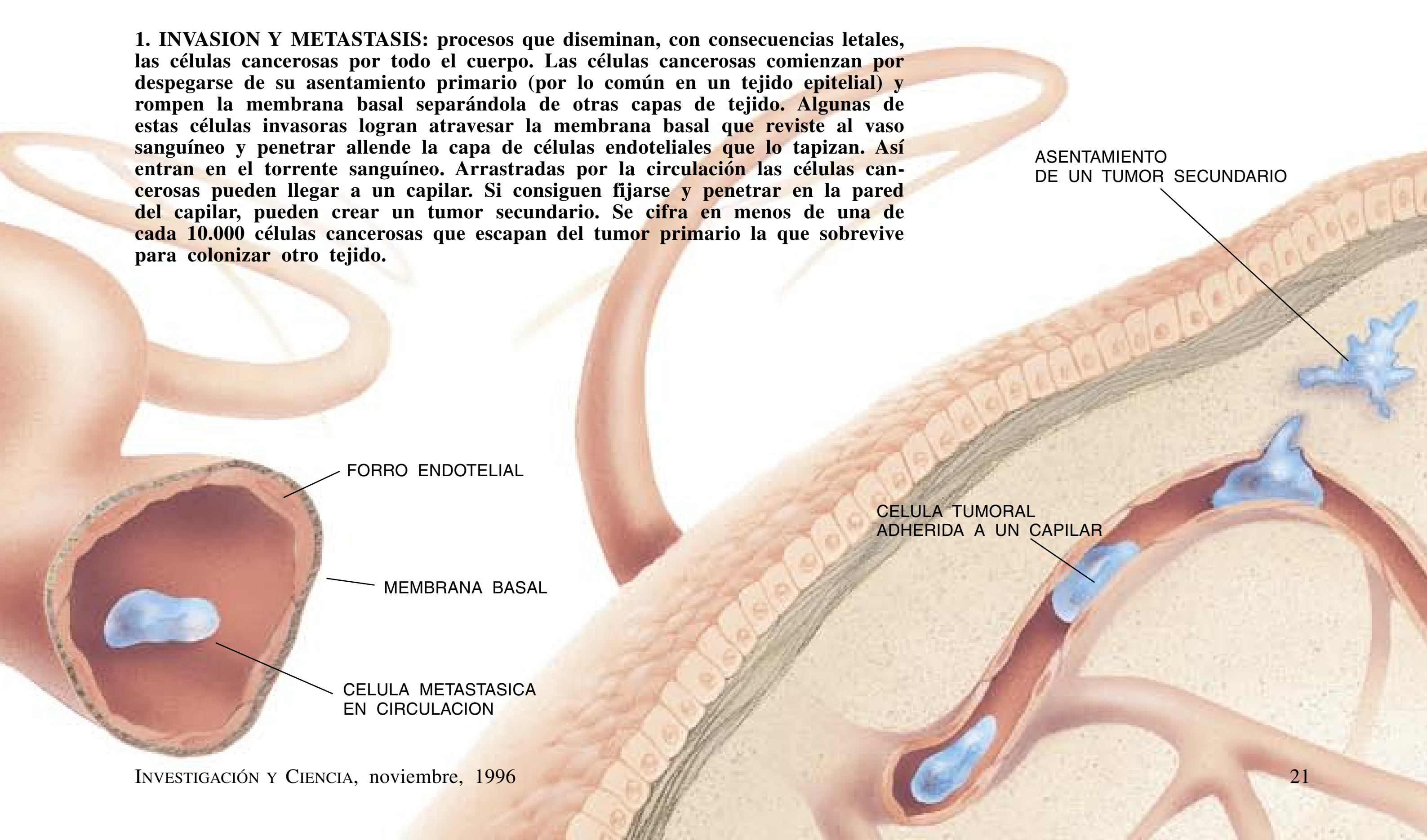
Las moléculas de adhesión intercelular ayudan a retener en su sitio las células. En las células cancerosas, sin embargo, estas moléculas o faltan o se hallan en una situación comprometida. Así, varios tipos de cáncer pierden parcial o completamente la E-cadherina, una molécula de adhesión intercelular. Mediante manipulación de la misma en cultivos de células cancerosas podemos modificar la capacidad de las células para invadir tejidos y desarrollar tumores. Walter Birchmeier demostró que el bloqueo de la función de la E-cadherina podía transformar en invasoras las células no invasoras de un cultivo. Y a la inversa, la devolución de E-cadherina a células cancerosas que carecían de la misma anulaba la potencia tumorígena de dichas células cuando se inyectaban en ratones. Por consiguiente, la pérdida de la restricción adhesiva intercelular constituía, a buen seguro, una etapa importante e inicial del proceso de invasión.

Por otro lado, la adhesión a la matriz extracelular les permite a las células sobrevivir y proliferar. Desde hace años se sabe que, en cultivo, las células no pueden multiplicarse hasta que se unen a una superficie, fenómeno que se conoce por dependencia de anclaje. Esta unión viene mediatizada por las integrinas, moléculas de la superficie celular que se unen a la matriz extracelular. En efecto, Steven Frisch, Martin A. Schwartz y Mina J. Bissell han demostrado que sólo la unión que involucra integrinas satisface los requisitos de la dependencia de anclaje.

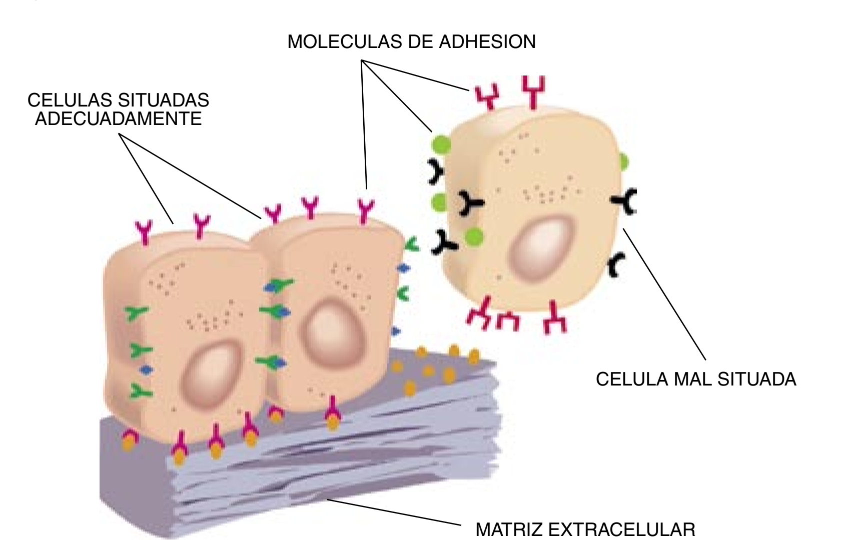
Mi laboratorio del Instituto Burnham y el que regenta Tony Hunter en el Instituto Salk han comprobado que las células desprendidas detienen su crecimiento porque flaquea una de las proteínas nucleares (el complejo ciclina E-CDK2), que regula el crecimiento y división celular. Las sustancias inhibidoras que hay en el núcleo de estas células silencian, tal parece, dicha proteína.

Según hallaron también Frisch, Schwartz y Bissell, muchos tipos de células, si se les niega el punto de anclaje, no se limitan a suspender la proliferación, sino que se suicidan.

ERKKI RUOSLAHTI es presidente y director del Instituto Burnham de La Jolla y profesor de patología en la Universidad de California en San Diego. De origen finés, estudió en la Universidad de Helsinki, donde se doctoró en inmunología en 1967.



1. INVASION Y METASTASIS: procesos que diseminan, con consecuencias letales, las células cancerosas por todo el cuerpo. Las células cancerosas comienzan por despegarse de su asentamiento primario (por lo común en un tejido epitelial) y rompen la membrana basal separándola de otras capas de tejido. Algunas de estas células invasoras logran atravesar la membrana basal que reviste al vaso sanguíneo y penetrar allende la capa de células endoteliales que lo tapizan. Así entran en el torrente sanguíneo. Arrastradas por la circulación las células cancerosas pueden llegar a un capilar. Si consiguen fijarse y penetrar en la pared del capilar, pueden crear un tumor secundario. Se cifra en menos de una de cada 10.000 células cancerosas que escapan del tumor primario la que sobrevive para colonizar otro tejido.



2. LOS "PREFIJOS POSTALES" CELULARES adquieren la forma de receptores y moléculas específicas de adhesión a superficies. Durante el desarrollo, la célula normal reconoce su propio lugar en el cuerpo y ajusta sus moléculas de adhesión a las situadas sobre otras células y sobre la matriz extracelular. En el cáncer, ese sistema de señas se halla trastocado.

O lo que es lo mismo: acometen espontáneamente cambios específicos que les conducen a la muerte. Este tipo de muerte celular, en que la célula participa de forma activa, se denomina apoptosis.

Mi equipo ha demostrado que, para que sobrevivan las células, es necesario que la matriz extracelular a la que se adhieren contenga el "prefijo postal" correcto, cosa que probablemente sólo ocurre en la matriz extracelular de tejidos seleccionados. Además, deben usar la integrina adecuada para unirse a la matriz. En resumen, gracias a esta gavilla de resultados comenzamos a disponer de una explicación molecular de la dependencia de anclaje, aunque todavía faltan muchos nudos críticos por desatar.

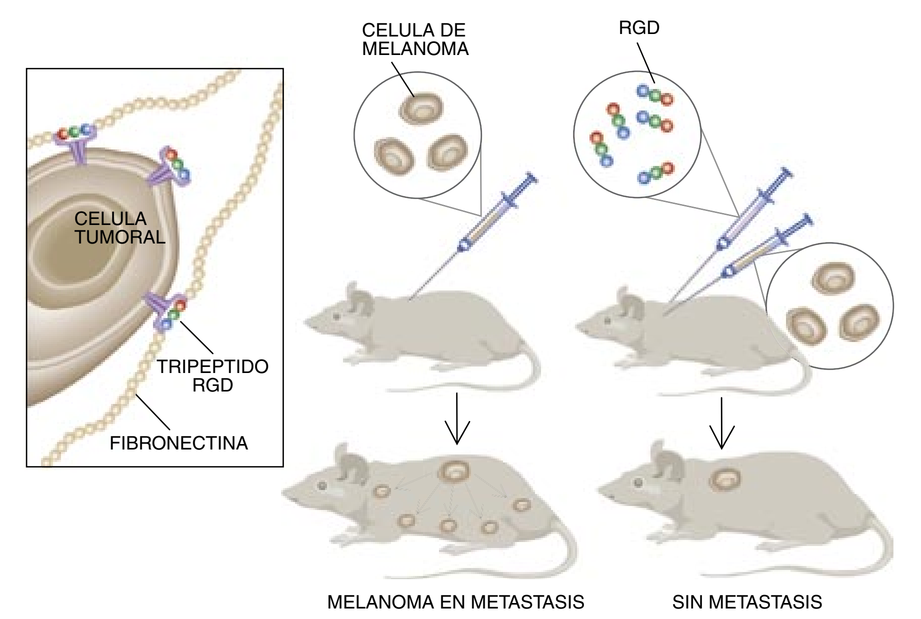
El suicidio celular, debido a la pérdida de anclaje o a un anclaje inadecuado, es probablemente un dispositivo de seguridad que preserva la integridad de los tejidos. En situaciones normales, las células no pueden salirse de sus tejidos e instalarse en otros lugares porque morirían por el camino. Sin embargo, las células cancerosas se zafan de esa obligación y no tienen dependencia de anclaje. El complejo de ciclina E-CDK2 de estas células permanece activo, se hallen o no ancladas.

No acaba de averiguarse cómo logran armar tamaña trampa las células cancerosas, pero parece que los oncogenes tienen mucho que ver. (Los oncogenes son versiones mutadas de genes normales, los protooncogenes; estas mutaciones convierten en malignas células normales.) Según han puesto de manifiesto diversos experimentos, las proteínas sintetizadas por estos oncogenes portan un mensaje falso al núcleo (le comunican que la célula está bien anclada cuando en realidad no lo está); evitan con ello que la célula detenga su crecimiento y muera por aptosis.

La dependencia de anclaje constituye sólo una de las barreras que la célula cancerosa debe superar para deambular por el organismo. Las células epiteliales, una de las fuentes habituales de cáncer, están separadas del resto del cuerpo por una membrana basal, una delgada capa de matriz extracelular especializada. Las membranas basales tejen una barrera que muchas células normales no pueden atravesar; las células cancerosas sí pueden hacerlo.

Podemos comprobar ese fenómeno en el tubo de ensayo. Dejemos que las células invadan membranas basales naturales o reconstruidas. Las células cancerosas las atraviesan, no así las normales. Además, en este mismo experimento las células procedentes de cánceres metastásicos atraviesan las membranas con mayor celeridad que las de tumores no metastásicos. Los leucocitos, cumpliendo con su papel de vigilantes, constituyen una excepción a la regla de que las células normales no invaden tejidos y son expertos en la penetración de tejidos, incluidas las membranas basales. Para lograr esa proeza, las células cancerosas y los leucocitos liberan metaloproteinasas, enzimas que disuelven las membranas basales y otras matrices extracelulares. Otras células tienen menor contenido de estas enzimas y más inhibidores enzimáticos.

Después de que una célula cancerosa ha atravesado la membrana basal separándola del resto del tejido en su punto de arranque, sale al encuentro de otra membrana basal, que ciñe a



3. SE BLOQUEARA LA METASTASIS con fines terapéuticos el día en que la ciencia impida la adhesión de la célula cancerosa. En experimentos con ratones, la inyección de RGD, un fragmento de fibronectina, reduce la posibilidad de que las células del melanoma se propaguen por los pulmones. Presumiblemente, las moléculas de RGD bloquean los receptores que las células cancerosas errantes necesitan para unirse a la fibronectina en la matriz extracelular de los tejidos.

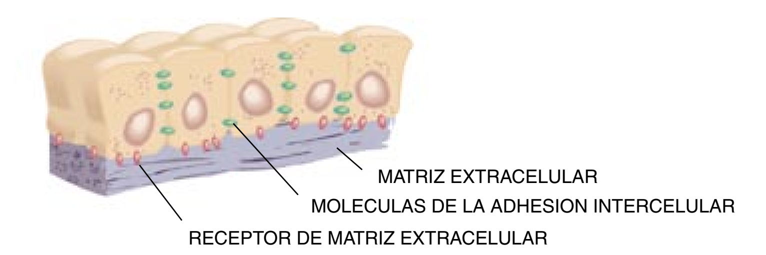
un pequeño vaso sanguíneo. (Los vasos sanguíneos suelen hallarse cerca, porque los tumores inducen, para su propia nutrición, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.) Penetrando en la barrera que representa esta segunda membrana basal y la capa de células endoteliales que forman el forro interior de los vasos, la célula cancerosa accede al torrente circulatorio, que la transportará a otras partes del organismo.

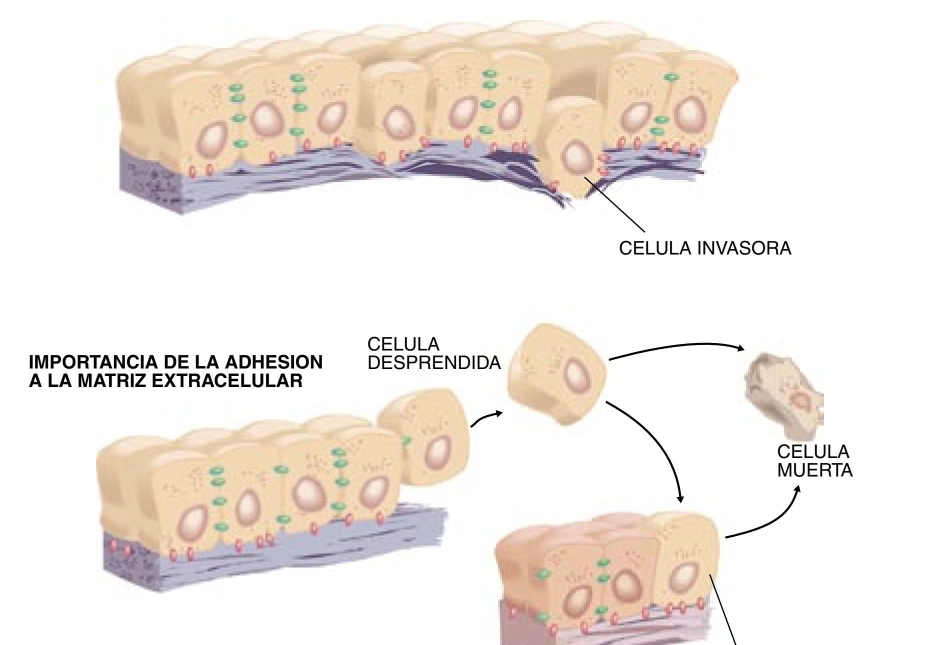
Las nuevas técnicas nos facultan para detectar la presencia de células cancerosas en la sangre de los afectados. Se han realizado grandes avances en el terreno de la identificación de las moléculas marcadoras, gracias a los cuales nos es dado averiguar si una célula proviene de un tejido específico o si de algún tipo de tumor. Asimismo se han ideado ensayos ultrasensibles (basados en la reacción en cadena de la polimerasa, el etiquetado con anticuerpos monoclonales y otras técnicas) para detectar esas moléculas. Sabemos ahora que las células malignas están frecuentemente en circulación, si bien el examen clínico carece todavía de la potencia necesaria para corroborar la diseminación del cáncer hacia zonas alejadas.

Los avances que se registren en este tipo de pruebas podrían, en definitiva, mejorar la terapia. Servirían para que los médicos pudieran determinar la necesidad de tratamientos adicionales a la extirpación quirúrgica del tumor detectado. La detección de micrometástasis en la sangre y en cualquier parte del cuerpo es un avance significativo en la diagnosis precoz y constituye la vanguardia de la investigación aplicada en metástasis.

Algunos médicos se han preguntado si la manipulación de un tumor durante el proceso de diagnóstico o extirpación quirúrgica pudiera provocar la liberación de células a la circulación. Los nuevos métodos de prueba deben resolver la verdad o falsedad de cuestión tan ominosa, pero, que yo sepa, eso todavía no se ha hecho. Incluso en el caso de que se comprobara que la hipótesis es correcta, está claro que los beneficios de la diagnosis y cirugía superan con creces a los posibles riesgos de la inacción.

Para nuestra fortuna, la llegada de las células cancerosas a la circulación sanguínea no significa la formación inevitable de tumores secundarios. A la célula circulante le esperan todavía varios obstáculos. Debe unirse al



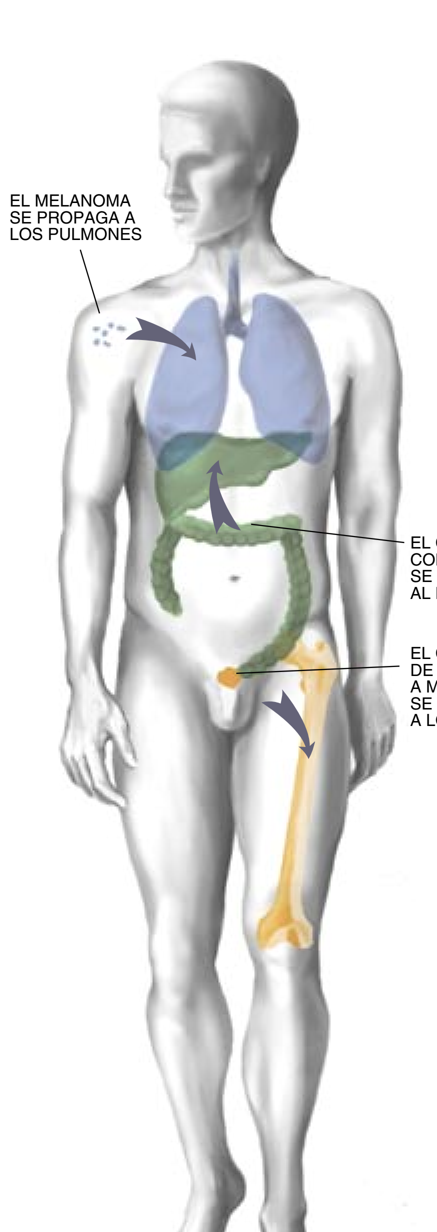


4. LA ADHESION CELULAR es un freno vital contra la migración de las células normales. Hay dos tipos de adhesión: adhesión intercelular (célula-célula) y adhesión a la matriz extracelular (*arriba*). Si una célula no puede adherirse a otras células podría emigrar a través de la matriz (*centro*). Si una célula pierde su capacidad de adhesión a la matriz extracelular se desprenderá de su tejido de origen (*abajo*). Lo habitual es que que la célula que no pueda volver a unirse a la matriz extracelular o se prenda de un sitio inadecuado muera por apoptosis (suicidio celular). De esa norma se apartan las células cancerosas, capacitadas para sobrevivir sin semejante adhesión.

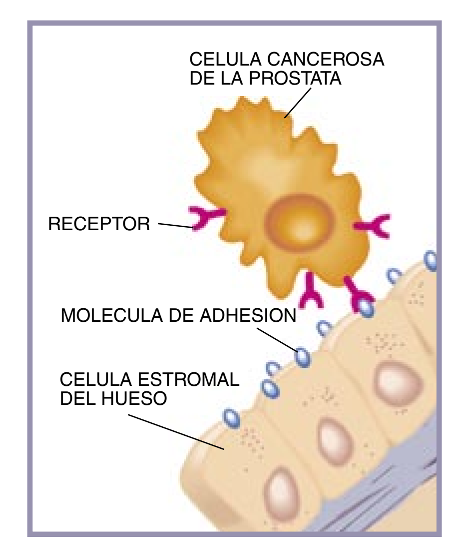
forro interno de un vaso sanguíneo, atravesarlo y penetrar en la membrana basal en su nueva instalación, invadir luego los tejidos alejados y empezar a multiplicarse. Cada una de estas trabas exige a la célula tumoral que soporte dificultades mayores que las que soporta en su propio tejido. Además, puede suceder que muchos cánceres no pueden superar los mecanismos de defensa que mantienen nuestras células en su sitio pertinente, lo que se convierte en otro obstáculo contra la metástasis.

De cada 10.000 células cancerosas que alcanzan el torrente sanguíneo, apenas una sobrevivirá para originar un tumor en un sitio remoto. (La probabilidad en realidad es inferior.) Se ignoran las razones de esa manifiesta vulnerabilidad mientras se encuentran en la sangre, aunque se apunta al carácter incompleto de la independencia de anclaje de las células cancerosas, que en ocasiones terminan anuladas por apoptosis. De cualquier modo, se acepta que las células necesitan adherirse pronto y plenamente al tapizado interno de un pequeño vaso sanguíneo.

La circulación sanguínea explica bastantes cosas sobre la diseminación preferente de diversos cánceres metastáticos por ciertos tejidos. Las células tumorales circulantes acostumbran terminar atrapadas en



5. PAUTAS DE METASTASIS y arquitectura del sistema circulatorio. A menudo, los tumores de piel y otros tejidos colonizan los pulmones por la razón potísima de que éstos contienen la primera red de capilares accesibles a la salida de muchos órganos. Ahora bien, puesto que los intestinos envían primero la sangre al hígado, este órgano pasa a ser el lugar preferido de metástasis para los cánceres colorrectales. Con todo, la circulación no es el único factor determinante: el cáncer de próstata, por ejemplo, metastatiza normalmente a los huesos. Esta tendencia puede deberse a la afinidad entre los receptores localizados sobre las células tumorales de la próstata y moléculas de los tejidos óseos (*ver detalle*).



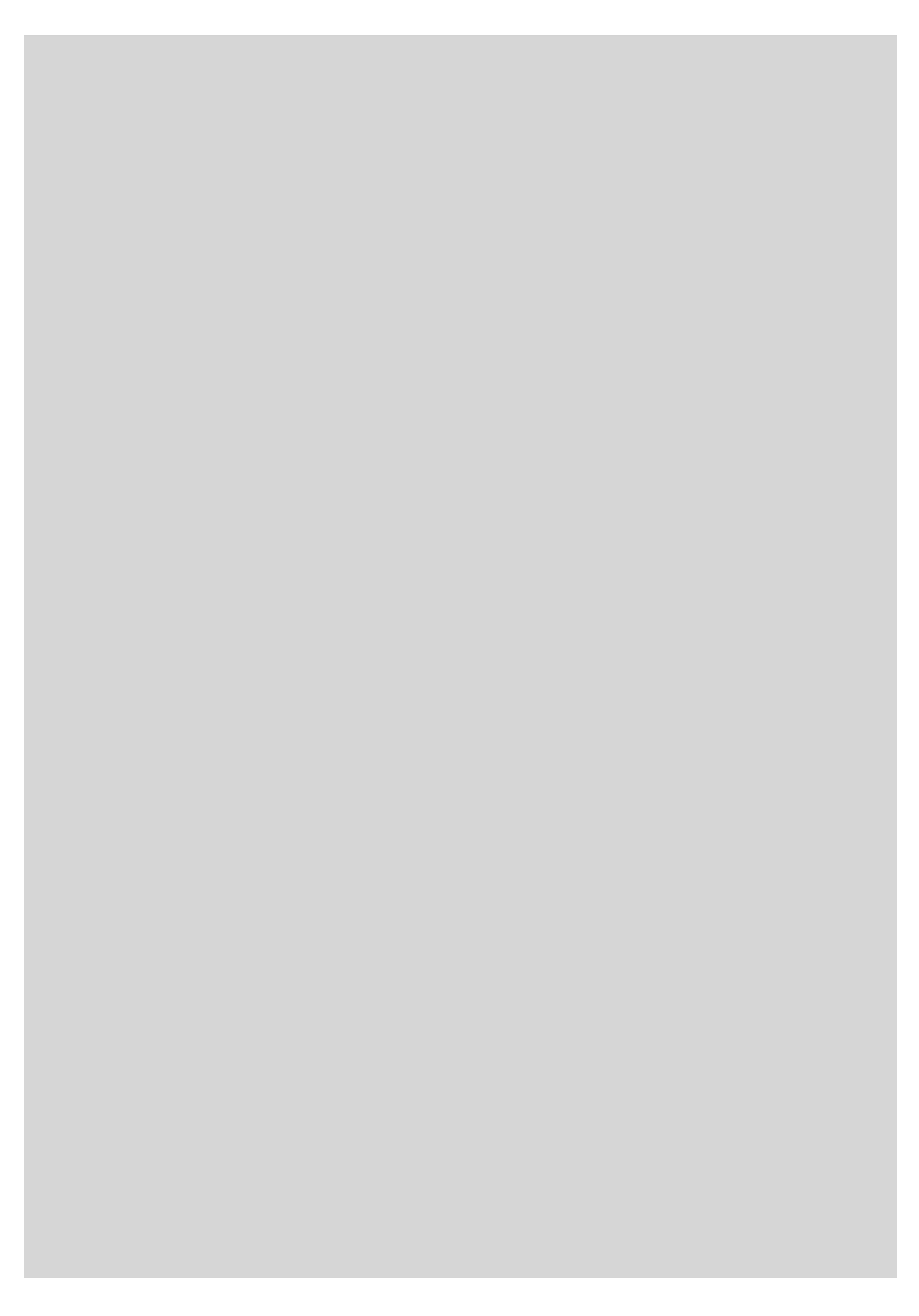
el primer lecho vascular (o red de capilares, los vasos sanguíneos más finos) que encuentran al abandonar su punto de origen. El primer lecho vascular que halla la sangre al salir de la mayoría de los órganos está en los pulmones; sólo los intestinos envían primero la sangre al hígado. De acuerdo con esa pauta, los pulmones constituyen el destino habitual de la metástasis, seguido por el hígado.

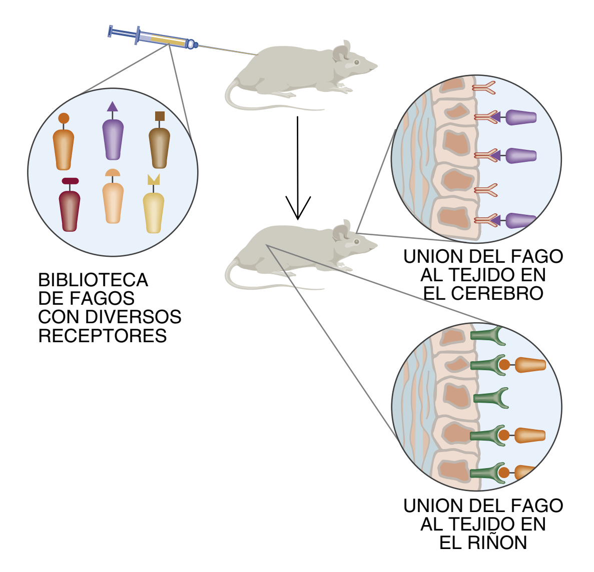
Las células cancerosas se refugian en pequeños vasos sanguíneos, en parte, porque aquéllas tienden a ser de gran tamaño. Algunos cánceres también producen factores químicos que provocan la agregación plaquetaria a su alrededor. (Las plaquetas son minúsculas células sanguíneas que inician la coagulación de la sangre.) A su vez, los agregados formados aumentan la talla y agresividad de las células cancerosas; sin olvidar que las plaquetas producen un abundante suministro de factores de crecimiento, que podrían auxiliar a las células cancerosas, a las que se unen, en su supervivencia en la sangre. Ahí podría esconderse la razón de que, en ciertos sistemas experimentales, los fármacos que bloquean las funciones plaquetarias ejercen un efecto anticancerígeno.

Pero la historia no termina con el atrapamiento físico de las células cancerosas en los vasos sanguíneos en el punto de metástasis. Si acabara todo en eso, los cánceres no se diseminarían de forma tan varia por el organismo. En efecto, hay cánceres que muestran una acentuada preferencia por órganos distintos de los que reciben su sangre venosa; recuérdese la tendencia de trasladarse a los huesos que caracteriza al cáncer de próstata metastático. De nuevo, la explicación parece residir en el sistema de señalización molecular dispuesto en las superficies celulares. La afinidad específica entre las moléculas de adhesión de las células cancerosas y las moléculas de adhesión del tapizado interno de los vasos sanguíneos de los tejidos preferidos podría dar cuenta de la predilección de las células por una emigración selectiva. Habría que atribuir también algún papel a las diferentes concentraciones de hormonas y factores promotores del crecimiento en distintos tejidos.

En un espléndido trabajo reciente, el equipo que dirige Ivan Stamenkovic en Harvard demostró que podía encauzar la diseminación metastática de las células cancerosas. Recurrió a la manipulación genética de ratones y logró que el hígado de los animales presentara una diana, un efector, para una molécula de adhesión encontrada en ciertas células tumorales. Según el plan previsto, las células tumorales se instalaron en el hígado. Para sus experimentos, los receptores y dianas los tomó Stamenkovic del sistema de adhesión molecular empleado por los leucocitos para abandonar la circulación e invadir los tejidos. Pese a la artificialidad del sistema, pudiera ocurrir que los cánceres remedaran así en su proceder natural a los leucocitos; téngase presente que las células cancerosas producen a menudo determinadas moléculas (denominadas Lex) que son también importantes para la movilidad de los leucocitos por el organismo.

Si, como parece probable, queda mucho todavía por desbrozar antes de poder leer las señas moleculares que emplean los leucocitos y los tumores para encontrar tejidos particulares, quizá resulte de utilidad un método que he desarrollado en mi laboratorio con la becaria Renata Pasqualini. A partir de grandes colecciones, o “bibliotecas,” de diversos compuestos, hemos adaptado una técnica para aislar moléculas biológicamente activas. La idea subyacente





6. LA BIBLIOTECA DE FAGOS, que consta de miles de millones de virus con diversas moléculas receptoras, puede ayudar a identificar los "prefijos" de los tejidos donde pueden alojarse las células cancerosas. En un experimento se inyectó una biblioteca de fagos en un ratón. Algunos virus se unieron exclusivamente o al cerebro o al riñón.

bajo ese método es muy elemental: si se rastrea un número suficiente de compuestos, hallaremos la molécula que nos interese en casi cualquier propósito.

Para proveernos de los compuestos que queríamos nos servimos de una biblioteca inmensa de péptidos (fragmentos de proteína). A lo largo de los años ochenta, George Smith diseñó una técnica para construir esa biblioteca. Se sirve de un fago, un tipo de virus que infecta a bacterias. Si se inserta una secuencia breve de ADN, tomada al azar, en el gen del fago de una proteína superficial, más tarde el fago mostrará sobre su superficie el correspondiente péptido aleatorio. Con el método de Smith se puede crear una completa biblioteca de fagos que contenga miles de millones de diferentes péptidos, y en la que cada fago exprese sólo un péptido.

Nuestra innovación consistió en someter a ensayo las afinidades de los péptidos de esta biblioteca inyectando distintos virus en un animal. Cualquier fago portador de un péptido con afinidad hacia moléculas de un tejido particular se pegarían en él. Buscamos, y encontramos, fagos que se unían preferentemente a vasos sanguíneos del cerebro y bazo del ratón. Tales resultados abonan la posibilidad de descubrir señas específicas de otros órganos y someter a comprobación su implicación en el asentamiento de células tumorales.

El conocimiento de las señas que buscan las células tumorales podría redundar en beneficios clínicos. Dada la vulnerabilidad de las células tumorales mientras se encuentran en movimiento, cualquier cosa que podamos hacer para dificultar su anclaje en los tejidos resultará provechosa para los pacientes.

Se han dado pasos en esa dirección. En 1984, demostré con mi entonces becario Michael D. Piershbacher que todas las células se anclaban en la fibronectina y otras proteínas de la matriz extracelular; el punto de prendimiento ocurría en una estructura formada por tres aminoácidos. Tal hallazgo constituía toda una sorpresa, si tenemos en cuenta que la cadena de fibronectina consta de 2500 aminoácidos. Descubrimos luego que los péptidos sintéticos que portaban el tripéptido en cuestión (arginina-glicina-ácido aspártico) actuaban como señuelos: se unían a los receptores de fibronectina celulares y bloqueaban el anclaje a la matriz. (Al tripéptido se le denomina RGD.)

Martin Humphries, Kenneth M. Yamada y Kenneth Olden revelarían más tarde que, si inyectaban en ratones células procedentes de melanomas (cánceres de piel letales), los péptidos RGD evitaban que las células colonizaran los pulmones de los animales. Más aún. Tales péptidos impedían la metástasis de tumores melanómicos desarrollados bajo la piel de los ratones: sistema éste experimental que remedaba estrechamente la patología humana. David A. Cheresh, del Instituto Scripps de Investigación, puso de manifiesto que los compuestos RGD podían también evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutrieran los tumores. Es de confiar en el advenimiento de compuestos parecidos que aumenten la farmacopea anticancerosa de los médicos, aunque todo indica que habrá que empeñar mucho esfuerzo de investigación antes de que estos péptidos puedan por fin administrarse por vía oral y actúen de un modo duradero.

Se conocen muy deficientemente los mecanismos moleculares que convierten en metástasis asesina el cáncer procedente de un tumor local. Entre los propios cambios genéticos que les permiten a las células cancerosas evadir el control del crecimiento y salvarse de la apoptosis, hay algunos que revisten particular interés en los primeros estadios de la diseminación metastática; son los que capacitan a la célula para sobrevivir sin necesidad de anclaje. Con todo, ignoramos qué mecanismo pone en funcionamiento los programas de invasión y metástasis.

Los trabajos realizados con un enfoque genético parecido al empleado en el descubrimiento de los oncogenes y los genes supresores de tumores han señalado algunos genes como posibles responsables del desencadenamiento de la metástasis. Una comparación genética más fina entre tumores locales y metastáticos podría explicar las diferencias que los separan, aunque no debemos desechar la posibilidad de un cambio entero del planteamiento intelectual del asunto.

En mi opinión, el estudio histológico y genético de la resistencia a la invasión del cáncer puede proporcionar importantes respuestas. Pensemos, por ejemplo, que hay tejidos que no sufren la invasión: el cartílago y, hasta cierto punto, el cerebro. En principio, cánceres que se originan en cualquier parte del cuerpo podrían alcanzar en su metástasis el cerebro, pero la verdad es que no invaden el tejido cerebral; se limitan a crecer más abultados en el interior de los vasos sanguíneos o en su vecindad. Da la impresión de que existe algo en el tejido cerebral que repele la insidiosidad de las células tumorales. Ciertas especies animales parecen mostrar también una insólita resistencia al desarrollo de cánceres. Sospecho que avanzaríamos mucho si desentrañáramos las bases moleculares de estos y otros fenómenos. El hecho de que la metástasis represente el aspecto fatal del cáncer añade una mayor urgencia a la búsqueda de esos conocimientos.

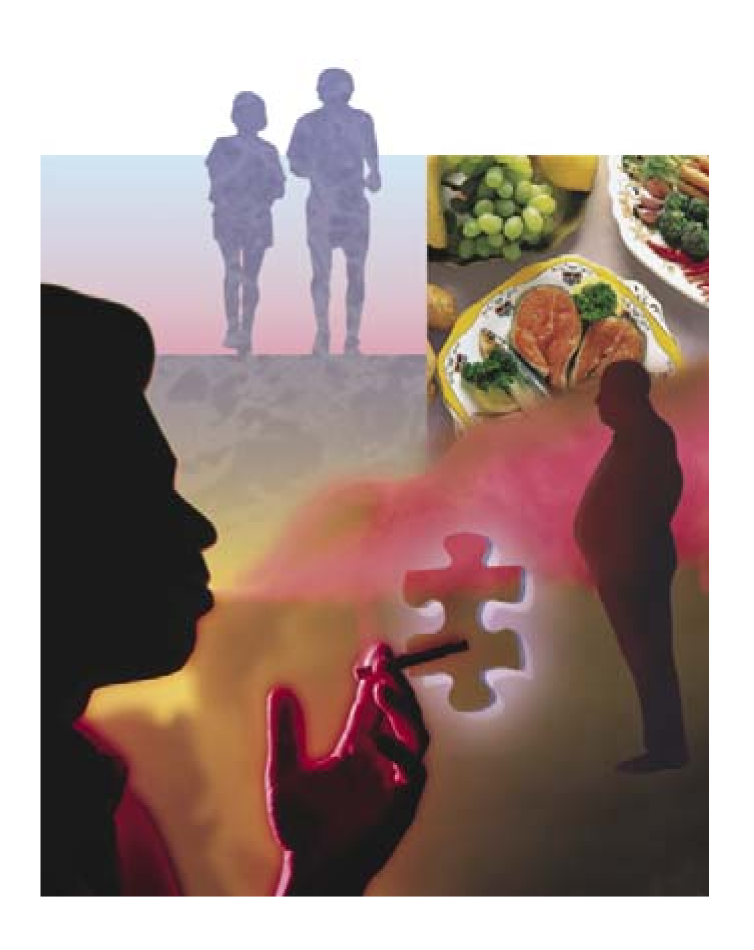
BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ANCHORAGE DEPENDENCE, INTEGRINS, AND APOPTOSIS. Erkki Ruoslahti y John C. Reed en *Cell*, vol. 77, páginas 477-478; 20 de mayo, 1994.

EVOLUTIONS: METASTASIS. David I. Lewin en *Journal of NIH Research*, vol. 8, págs. 82-87; junio, 1996.

FIBRONECTIN AND INTEGRINS IN INVASION AND METASTASIS. S. K. Akiyama, K. Olden y K. M. Yamada en *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 14, n.º 3, págs. 173-189; 1996.

Causas y prevención



Los que se suponían agentes principales de la aparición del cáncer causan, en realidad, muy pocas muertes. Con todo, la terapia más eficaz sigue estando en la prevención.

INDICE

¿Cuáles son las causas del cáncer?

Los dos agentes principales, a saber, el tabaco y la dieta, dan cuenta de casi dos terceras partes de las muertes atribuidas a esa patología.

Dimitrios Trichopoulos, Frederick P. Li y David J. Hunter

El cáncer, una de las causas más frecuentes de muerte a lo largo de la historia, apretó su garra con el progreso industrial y técnico del hombre. Aunque el riesgo de algunos tipos de neoplasias ha declinado de forma espectacular en los países desarrollados durante este siglo, la incidencia de las formas más significativas no ha dejado de crecer. Los cánceres de pulmón, mama, próstata, colon y recto se han hecho más frecuentes allí donde han aumentado los factores de riesgo: tabaco, hábitos alimentarios inadecuados y exposición a agentes químicos peligrosos en el puesto de trabajo o en el ambiente.

Conforme se extiende la industrialización, se amplían también las causas sospechosas de inducir cáncer. En los últimos años han venido sonando alarmas que implicaban a todo tipo de productos modernos, desde fármacos hasta teléfonos móviles. El ritmo de los avances técnicos hace ahora más crítica que nunca la necesidad de acotar las causas reales del cáncer entre un conjunto creciente de posibilidades.

Para abordar esta tarea gigantesca, hemos de apoyarnos en la epidemiología. Compete a ésta descubrir los factores que se repiten en la historia clínica de las víctimas de cáncer y en su estilo de vida, para interpretar su significado en el marco de la doctrina biológica. En última instancia, los indicios extraídos podrían convencer a los investigadores de cuál o cuáles sean los factores o circunstancias "causantes" de la enfermedad; o dicho de otra manera, que la exposición ante ellos aumenta de forma significativa el riesgo de la enfermedad.

A lo largo de los últimos cincuenta años, la epidemiología ha permitido no sólo determinar las causas ambientales (no vinculadas a la herencia), sino también calcular el número de muertes que cada año pueden atribuirse a cada una de ellas. Aunque estos trabajos no sirven para prever qué le sucederá a un individuo en particular, proporcionan, sin embargo, una valiosa información a quienes se preocupan por reducir al mínimo la exposición a agentes carcinogénicos.

Agentes carcinogénicos

Podemos reducir a dos principales los tipos de agentes carcinogénicos. Comprende el primero los agentes que atentan contra genes implicados en el control de la proliferación y migración celulares. El cáncer se produce cuando se acumulan en una célula varias mutaciones, en un proceso que suele tardar bastantes años, y ella logra por fin zafarse de los frenos que regulan la proliferación. Las mutaciones facilitan que la célula original y su progenie sufran ulteriores alteraciones, amén de multiplicarse en número creciente hasta constituir un tumor, integrado fundamentalmente por células anormales. El segundo tipo reúne a los agentes que no dañan los genes, sino que potencian selectivamente el crecimiento de células tumorales o de sus precursoras. El peligro primario de un cáncer radica en la posibilidad de metástasis, esto es, en que las células emigren y lleven la enfermedad a otras regiones del organismo. Por último, la enfermedad puede alcanzar y destruir un órgano vital.

Nadie discute que la exposición reiterada de zonas del organismo a los componentes químicos del humo del tabaco, por ejemplo, no termine por inducir alteraciones celulares que degeneren en cáncer. Pero desconocemos los mecanismos en virtud de los cuales tal exposición origina las alteraciones aludidas. Para una teoría bastante asentada desde hace tiempo, muchos agentes deletéreos del ambiente, así como el envejecimiento y otros procesos vitales, ejercen su función nociva a través de la formación creciente de radicales libres en el organismo; estos fragmentos moleculares son muy reactivos. Al interactuar con el ADN de un gen, los radicales libres pueden lesionar y mutar un gen de modo permanente. Otros carcinógenos, pensemos en determinados virus, operarían de forma distinta: acelerando el ritmo de división celular.

Ni que decir tiene que los genes que heredamos de nuestros progenitores influyen también en la aparición del cáncer. Algunas personas nacen con mutaciones que promueven directamente el desarrollo excesivo de ciertas células o la formación de mutaciones adicionales. La presión evolutiva, sin embargo, asegura que tales mutaciones no abunden; son responsables de menos del 5 por ciento de todas las neoplasias letales.

Aparte de las mutaciones sufridas en los genes que regulan el crecimiento celular, los rasgos fisiológicos heredados de carácter general intervienen, en cierta medida, en la mayoría de los tumores que aparecen en el hombre. Por ejemplo, el hecho de heredar una piel muy blanca favorece el cáncer de piel. Ahora bien, aunque las personas de piel muy blanca sean más propensas, desarrollan la enfermedad sólo después de la exposición prolongada a la radiación solar, un carcinógeno ambiental. Además, si alguien hereda una variante genética que hace que el organismo no elimine eficazmente determinados carcinógenos, esa persona, después de una exposición repetida a estos agentes, se hallará más predispuesta al cáncer que otro sujeto que posea una forma más eficiente del mismo gen.

A propósito del cáncer suele preguntarse cuántos casos se producirían de manera espontánea en individuos

DIMITRIOS TRICHOPOULOS, FREDERICK P. LI y DAVID J. HUNTER pertenecen a la Universidad de Harvard. Trichopoulos, que nació en Atenas, enseña epidemiología. Li, de origen chino, da clases también en la facultad de medicina. Hunter procede de Australia; en Harvard dirige el Centro para la Prevención del Cáncer, institución que ha prestado toda su ayuda a los autores en la preparación de este artículo.

sanos, genéticamente normales, que hayan conseguido evitar la exposición a los carcinógenos del entorno. Sobre esa cuestión disponemos de cálculos sólo aproximativos, resultantes de la comparación entre poblaciones con pautas tumorales muy dispares. Quizás una cuarta parte de todos los cánceres pertenezcan al "núcleo duro", es decir, que se manifestarían incluso en un mundo libre de influencias externas, causados por carcinógenos del propio organismo y la acumulación de errores genéticos sin restañar.

Los epidemiólogos han mostrado, sin embargo, que, en la mayoría de los casos, el ambiente (en el que se incluye el estilo de vida) desempeña un papel determinante. ¿Son fiables estos datos? El punto débil de la epidemiología del cáncer radica en la imposibilidad de realizar pruebas en las que grupos de personas, elegidas al azar, se expusieran a carcinógenos potenciales o ni siquiera a compuestos que evitaran en potencia la aparición de neoplasias. La ética rechaza los ensayos aleatorios con agentes oncogénicos; por desgracia, la carencia de este tipo de estudios puede complicar gravemente la interpretación de los datos.



ALIMENTOS GRASOS como éstos que aparecen sobre la mesa de un restaurante de Nueva York facilitan la formación de tumores muy diversos.

Limitaciones de la epidemiología

En consecuencia, los estudios epidemiológicos sólo descubren la causa de la enfermedad cuando se sabe que la gente que padece determinado cáncer ha sufrido una exposición intensa y manifiesta a un agente concreto. En opción alternativa, puede defenderse la existencia de una vinculación si se encuentra una relación, aunque débil, reiterada entre un tipo de cáncer y cierto agente: una relación observada en múltiples circunstancias y respaldada por una congruencia biológica.

De acuerdo con lo que acabamos de exponer, hemos basado nuestra criba de las pruebas de carcinógenos en un doble criterio: la sobreabundancia de datos epidemiológicos cuyos mecanismos biológicos se mueven, sin embargo, en el terreno de la especulación, y descubrimientos epidemiológicos que, aunque imprecisos, son coherentes y fiables para la biología. El papel de las hortalizas y la fruta en la prevención del cáncer, por ejemplo, tiende a situarse en la primera de esas categorías, mientras que el potencial carcinogénico del humo del tabaco en los fumadores pasivos encaja en la segunda; así, es bastante restringido el número de personas afectadas por cáncer de pulmón si sólo se considera el hecho de haber estado expuestas al humo del tabaco como fumadores pasivos, aunque la relación goza de respaldo documental y teórico suficiente.

Los datos que aquí presentamos constituyen un exudado de centenares de estudios; las opiniones que aducimos son, asimismo, compartidas por muchos investigadores y profesionales de la salud, cuando no por la mayoría. A tenor de las reglas de los estudios epidemiológicos sobre el cáncer, nuestra atención se centrará en los casos letales, no en todos los episodios neoplásicos, para evitar las distorsiones que introducen los cánceres comunes que raramente presentan un pronóstico fatal. Los resultados que presentamos conciernen al mundo desarrollado, mientras no se indique lo contrario. Los datos de las naciones industrializadas no son aplicables necesariamente a los países en vías de desarrollo, donde predominan los cánceres de origen infeccioso y, cada vez más, los causados por carcinógenos laborales.

El tabaco, principal factor carcinógeno

Más de la mitad de los fallecimientos que provoca el cáncer en los Estados Unidos —tal vez hasta el 60 por ciento— puede atribuirse al tabaquismo y la dieta. Desglosado el guarismo, el tabaco causa el 30 por ciento de las muertes, lo que lo convierte en el factor carcinógeno más letal de Norteamérica. Dejando aparte tabaco y dieta, los demás agentes ambientales responden sólo de un escaso porcentaje de la mortalidad.

El hábito de fumar, en particular cigarrillos, provoca cáncer de pulmón, tracto respiratorio superior, esófago, vejiga y páncreas y, probablemente, de estómago, hígado y riñón. El tabaco está implicado en la leucemia mielocítica crónica y puede desencadenar cáncer de colon y recto y de otros órganos. Que el tabaco dé o no lugar a una neoplasia depende del número de cigarrillos, el contenido en alquitrán y, sobre todo, de la persistencia en el hábito, entre otras circunstancias. Si se ha adquirido el hábito de fumar en la juventud, el peligro se multiplica. Los riesgos varían de uno a otro tipo de cáncer; una muestra: en los fumadores la probabilidad de sufrir cáncer de vejiga se duplica y la de cáncer de pulmón se octuplica.

En los fumadores pasivos el tabaco causa menos cánceres de pulmón que en los activos. Lo que no impide que cada año mueran por ese motivo, sólo en los Estados Unidos, varios miles de personas. El humo de los

fumadores resulta para quienes están cerca de ellos tan peligroso como el aire contaminado del exterior o la exposición al radón, gas radiactivo que emana naturalmente del suelo en determinadas zonas de la tierra.

Come bien para vivir más

En los países avanzados, sólo la dieta rivaliza con el tabaco en potencia oncogénica y letalidad. La grasa animal (saturada) en general y la carne roja en particular se asocian con varios tipos de cáncer; ambas están relacionadas con tumores de colon y recto; las grasas saturadas podrían hallarse también implicadas en el cáncer de próstata.

Pero los investigadores siguen desconcertados ante aspectos sorprendentes de las grasas de la dieta. Los estudios realizados con animales revelan que, en determinadas condiciones, ciertos tipos de grasas poliinsaturadas aumentan el riesgo de cáncer en unas zonas del organismo, aunque se carece de datos que corroboren ese fenómeno en humanos. Por otra parte, la investigación rigurosa respalda viejas hipótesis sobre la vinculación de las grasas de la ingesta con neoplasias. Por ejemplo, trabajos de seguimiento que abarcan un período de doce años muestran que no hay fundamento para afirmar que una dieta rica en grasa (típicamente, en grasa animal) aumente el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres.

Entre los aditivos no nutritivos de los alimentos, sólo la sal parece contribuir de manera significativa al desarrollo del cáncer. Una ingestión elevada de la misma podría conducir a la aparición de un cáncer de estómago. En el sureste asiático, los niños que comen abundante pescado salado se muestran más predispuestos al cáncer nasofaríngeo (la parte superior de la faringe, que llega hasta las fosas nasales). De manera semejante, la ingestión de bebidas muy calientes, incluido el mate, se ha asociado con un incremento del riesgo de cáncer de esófago.

Por contra, la mayoría de las investigaciones sobre el café (con o sin cafeína) no apuntan a una relación de éste con el cáncer en el varón. Ni siquiera parece importar el edulcorante que se utilice; contamos con datos fehacientes para mantener que los edulcorantes artificiales, ingeridos en cantidades razonables, no causan cáncer.

Los nexos entre dieta y cáncer, sin embargo, no se ciñen a lo que se come; se reflejan también en lo que falta en la mesa. Por razones que no acabamos de comprender, las dietas pobres en frutas y verduras favorecen la manifestación de diversos tumores. La eficacia preventiva de estos alimentos puede provenir de constituyentes específicos que bloqueen las actividades carcinogénicas de sustancias generadas en nuestro organismo. A este propósito, se supone que los antioxidantes presentes en los alimentos neutralizan los radicales libres. Otros compuestos químicos de los alimentos, según se ha sugerido, bloquean las señales que envían los estrógenos; señales que envían estos esteroides inducen la proliferación de las células mamarias. Pero los alimentos contienen millares de compuestos, y los investigadores continúan sin poder decidir cuáles, y en qué combinaciones, resultan más eficaces para inhibir el cáncer.



La dieta influye no sólo con el tipo de calorías consumidas, sino también con la cantidad. Se admite que la ingestión de energía en mayor cuantía que la gastada resulta perjudicial para la vida, si bien los mecanismos interesados varían probablemente según la edad. Los niños que comen en exceso y hacen poco ejercicio suelen crecer más y mostrarse más propensos a ciertos tipos de cáncer.

La investigación ha obtenido unos resultados sorprendentes a propósito del cáncer de mama. Un desarrollo desproporcionado en la infancia, reflejado en la mayor estatura y peso, adelanta, así parece, la menarquía; este avance de la menstruación constituye un factor de riesgo importante de cáncer de mama, y no sólo de esa neoplasia. En cifras, la sobrealimentación y la falta de ejercicio a edades tempranas intervienen en un 5 por ciento de los cánceres de mama y de próstata, dos especies que son letales con bastante frecuencia.

En la obesidad de la mujer adulta se esconde una causa importante del cáncer de endometrio (el revestimiento del útero) y, también, un motivo reiterado, aunque sutil, del cáncer de mama posmenopáusico. Por razones desconocidas, la obesidad fomenta

Microbios causantes de cáncer

Hace ya más de un siglo que los expertos sospecharon la posibilidad de que los tumores estuvieran causados por virus y otros agentes infecciosos. Pero los años se sucedían y fracasaban cuantos intentos se acometían por verificar la hipótesis. La introducción de diversas infecciones en animales no producía cáncer. Poco a poco, la idea fue perdiendo aceptación.

Las cosas cambiaron en los últimos 20 años. No sólo se ha demostrado que muchos tipos diferentes de cáncer se deben a virus, bacterias o parásitos, sino que se ha descubierto también que ha de atribuírseles hasta un 15 por ciento de las muertes de origen canceroso. La inmensa mayoría de estos casos ocurren en países en vías de desarrollo, donde predominan las enfermedades infecciosas. Aunque no se escapan tampoco los países avanzados; un 5 por ciento de las muertes por cáncer que se registra en los Estados Unidos resulta de enfermedades producidas por infecciones. La determinación exacta de proporciones es difícil; a menudo, para que una infección evolucione en cáncer, han de transcurrir varios decenios.

Los patógenos habituales de formas cancerosas son los virus de ADN. Se propagan invadiendo las células del hospedador y usando la maquinaria de éste para la síntesis de ADN y de proteínas y así generar copias de sí mismos. De estos agentes carcinogénicos, los dos principales son los papilomavirus humanos de los tipos 16 y 18, que se transmiten por vía sexual, y el virus de la hepatitis B. Los papilomavirus provocan, entre otros, cáncer de cuello de útero; el virus de la hepatitis B, cáncer de hígado.

Aunque los papilomavirus de los tipos 16 y 18 son responsables del 70-80 % de los casos de cáncer de genitales y de ano, otros 30 tipos de papilomavirus pueden estar implicados en estas patologías, que afectan a las mujeres con frecuencia mayor que a los varones. En ciertos lugares —de manera notable en el Japón— el virus de la hepatitis C causa casi tantos cánceres de hígado como el

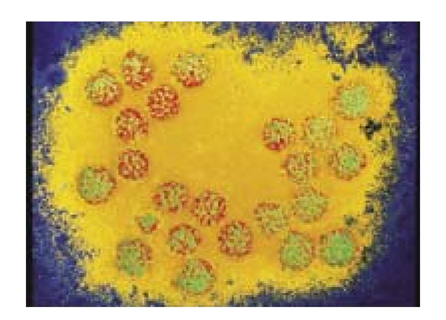
de la hepatitis B. La verdad es que las infecciones víricas, las hepatitis sobre todo, están detrás de un 80 % de los casos de cáncer de hígado en todo el mundo.

Otros virus causan tipos de cáncer distintos, algunos bastante raros. Así, el virus de Epstein-Barr, famoso por producir mononucleosis, evidencia a veces una capacidad carcinogénica. Se le atribuyen nada menos que la mitad aproximada de cánceres de la faringe superior, más del 30 por ciento de todos los casos de enfermedad de Hodgkin, el 10 por ciento de los de linfoma no hodgkiniano y algunos tumores gástricos. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar el sarcoma de Kaposi, forma cancerosa de los tejidos blandos, y el linfoma, un tipo de cáncer caracterizado por una proliferación anormal del tejido linfoide.

Helicobacter pylori es la única bacteria vinculada al cáncer. Insta en parte su formación provocando úlceras gástricas. *H. pylori* acostumbra coincidir con el cáncer de estómago, aunque la proporción de casos atribuibles a la bacteria está aún por determinar.

La investigación se apresta ahora a descubrir por qué esos patógenos generan el cáncer en algunas personas infectadas y no en otras. En ese contexto, se acaba de señalar la presencia de tumores secundarios que pueden entorpecer la acción del sistema inmunitario del hospedador antes de que una infección se torne cancerosa. Un conocimiento más exacto de la cadena de procesos que tienen lugar facilitaría la adopción de medidas preventivas (vacunas) que bloquearan los procesos secundarios, evitando así que la enfermedad degenere en cáncer.

—D. T., F. P.L. y D. J. H.



PAPILOMAVIRUS, un agente importante de cáncer.

el riesgo de cáncer de colon, riñón y vesícula biliar.

El consumo elevado de alcohol, sobre todo por fumadores empedernidos, potencia el peligro de cáncer del tracto respiratorio superior y del aparato digestivo; la cirrosis alcohólica suele degenerar en cáncer de hígado. Aunque la ingestión moderada de alcohol reduce el riesgo de enfermedades cardiacas, bastan, eso apuntan los datos, una o dos consumiciones diarias para propiciar el desarrollo de un cáncer de mama y quizá los tumores de colon y recto. En números, las bebidas alcohólicas contribuyen en un 3 por ciento a la mortalidad por cáncer en el mundo desarrollado. (Ese porcentaje equivale a un 30 por ciento más del asignado a la dieta.) Los hábitos sedentarios dan cuenta de un 3 por ciento adicional, y otro uno por ciento los aditivos de los alimentos, fundamentalmente la sal.

A diferencia del tabaco y de los hábitos alimentarios, otras amenazas, quizá menos clamorosas, sean difíciles de evitar. Aludimos a las radiaciones producidas por el sol, líneas eléctricas, electrodomésticos, teléfonos portátiles y gas radón. Se les atribuye el 2 por ciento de todas las muertes por cáncer. En su mayoría, el fallecimiento se debe a alguna fuente natural de radiación y acostumbra resultar de un melanoma, cáncer de la piel provocado por los rayos ultravioleta del sol.

¿Qué decir de las radiaciones?

Dentro del espectro ultravioleta que alcanza la superficie de nuestro planeta, el componente que encierra mayor peligrosidad son los rayos B ultravioleta de alta frecuencia, que dañan la cadena de ADN. Tales radiaciones B son las culpables de más del 90 por ciento de los cánceres de piel, melanomas incluidos, cuya letalidad supera la del resto de neoplasias dérmicas. Muchos autores opinan que el factor clave en la producción del melanoma no reside tanto en la exposición continuada a la radiación solar cuanto en la frecuencia de quemaduras solares en la infancia.

Otra fuente natural de radiación es el radón. Este gas incoloro e inodoro emerge de la tierra en determinadas regiones. Puede introducirse en los edificios y acumularse en la planta baja y en los sótanos. Se ha vinculado una mayor incidencia del cáncer de pulmón con la respiración prolongada de radón en concentraciones elevadas, principalmente en el interior de minas. Pero no puede decirse que esa forma de radiación sea una causa importante de cáncer en general; además, los niveles de radón bajan con la ventilación de edificios y minas.

Se sabe que los campos eléctricos y magnéticos generados por el tendido eléctrico y los aparatos electrodomésticos, que oscilan a 50 ciclos por segundo, son campos de extrema baja frecuencia. Han despertado notable interés por si guardaban alguna relación causal con el cáncer. Hasta la fecha, los datos de conjunto son confusos, se han difundido de forma sesgada y no se han entendido bien por el público. No es raro que siembren el miedo, al prescindir del soporte científico. Que se sepa, por radiación no puede inducirse una mutación genética a menos que las moléculas del organismo se ionicen, es decir, adquieran una carga mediante la ganancia o pérdida de uno o más electrones. Pero los fotones asociados con campos de frecuencias extremadamente bajas tendrían que poseer una energía un millón de veces superior para ionizar las moléculas.

Los estudios epidemiológicos indican, sin embargo, que estos campos sí podrían potenciar en cuantía marginal el riesgo de leucemia infantil; mucho menos consistentes son las observaciones concernientes a otros tipos de cáncer. No debe descartarse la posibilidad de que los tendidos eléctricos influyan en el desarrollo de algunas neoplasias, pero los datos no disipan las dudas. Incluso en la propia leucemia infantil, la información global recabada es tan débil, que lo mismo puede reflejar una vinculación real con la patología que traslucir una errónea compilación de datos epidemiológicos.

El miedo a los campos de frecuencia extremadamente baja obedece a diversas razones subyacentes: una primera es la asociación incorrecta entre estos campos y otras formas de radiación; una segunda tiene que ver con la amplia publicidad que se ha dado a estudios de corto alcance y provisionales.

La radiación electromagnética de radiofrecuencia, que emiten los teléfonos móviles, los aparatos de microondas y otros sistemas inalámbricos e incluso los seres vivos, difiere por entero de los campos de frecuencias extremadamente bajas. A radiofrecuencias mucho más altas, la energía de los fotones se halla todavía por debajo, en varios órdenes de magnitud,

Agentes carcinogénicos en el lugar de trabajo

Agente químico/ físico	Tipo de cáncer	Exposición de la población general	Ejemplos de trabajadores frecuentemente expuestos o fuentes de exposición
Arsénico	Pulmón, piel	Raro	Pulverizadores de insecticidas y herbicidas; curtidores; obreros de refinerías de petróleo
Amianto	Mesotelioma, pulmón	Infrecuente	Revestimiento de frenos, astilleros, obreros de aislamientos y derribos
Benceno	Leucemia mielógena	Frecuente	Pintores; empleados de destilerías y petroquímica; tintoreros; pulimentadores; obreros del caucho
Escape de los motores diésel	Pulmón	Frecuente	Ferroviarios, empleados de garajes de autobuses; conductores de camiones; mineros
Formaldehído	Nariz, nasofaringe	Raro	Trabajadores de hospitales y laboratorios; manufactura de productos de la madera, papel, textiles, prendas de vestir y productos metálicos
Fibras artificiales	Pulmón	Infrecuente	Aislamiento de paredes y conducciones
Tintes para el cabello	Vejiga	Infrecuente	Peluqueros y barberos (datos inadecuados para los clientes)
Radiación ionizante	Médula ósea, otros	Frecuente	Materiales radiactivos; productos y procedimientos medicinales
Aceites minerales	Piel	Frecuente	Mecanizaciones metálicas
Plaguicidas no arsenicales	Pulmón	Frecuente	Pulverizadores; campesinos
Pinturas	Pulmón	Infrecuente	Pintores profesionales
Bifenilos policlorados	Hígado, piel	Infrecuente	Líquidos hidráulicos, termotransferentes y lubricantes; tintas; adhesivos; insecticidas
Radón (partículas alfa)	Pulmón	Infrecuente	Minas; estructuras en el subsuelo
Hollín	Piel	Infrecuente	Deshollinadores; albañiles; bomberos; calefactores

del nivel que se requiere para ionizar una molécula. En los asentamientos urbanos, donde los campos de radiofrecuencia son más intensos, los niveles de la energía ambiental representan menos de una centésima parte que los emitidos por una persona. Se están estudiando las emisiones de ondas de radio asociadas con la telefonía móvil para descubrir si existe o no alguna posible conexión con el cáncer cerebral; los datos obtenidos hasta hoy no permiten afirmar ninguna vinculación.

Por contra, la emisión que generan los materiales radiactivos y las reacciones nucleares sí es lo suficientemente energética para ionizar moléculas. No se discute tampoco su carcinogenicidad. Pero, de nuevo, el público tiende a sobrevalorar el riesgo de los niveles bajos de radiación. Entre los japoneses de Nagasaki y Hiroshima que sobrevivieron más de un año a las explosiones atómicas —y que estuvieron expuestos a unos niveles de radiación muchísimo más altos que los que la mayoría de la gente podrá jamás sufrir—, sólo un 1 por ciento de ellos falleció de cáncer de origen radiactivo. La investigación epidemiológica no respalda la idea, muy extendida, según la cual se registraría una mayor incidencia de leucemia entre quienes viven cerca de centrales nucleares y entre los hijos de quienes trabajan en reactores nucleares.

Trabajo, medicinas y microbios

Sustancias cuyo carácter carcinogénico conocemos ahora —amianto, benceno, formaldehído, gases de motores de combustión y radón— se consideraron en un comienzo peligrosas tras observar lo ocurrido en desgraciados “experimentos naturales”; nos referimos a las exposiciones a concentraciones elevadas en los lugares de trabajo. Gracias al control de estas sustancias carcinogénicas, al menos en el mundo desarrollado, la higiene y sanidad laboral parecen haber mejorado algo en los últimos años.

Medidas severas de control en los lugares de trabajo observadas a lo largo de los últimos 50 años han permitido rebajar la proporción de cánceres letales a menos de un 5 por ciento. Antes de 1950 la proporción sería el doble. Con todo, es muy posible que los cánceres relacionados con el trabajo, y que afectan sobre todo al pulmón, la piel, la vejiga y el sistema hematopoyético, aumenten en los países en vías de desarrollo conforme se van industrializando.

Al par que la exposición a diversas sustancias en el medio de trabajo, la terapia empleada nos ha llevado, sin buscarlo, a ahondar en las causas del cáncer, habida cuenta de que determinados fármacos y procedimientos han resultado ser carcinogénicos. Por paradójico que parezca, productos y procedimientos médicos podrían ser responsables de un 1 por ciento de todos los cánceres. Pero añadamos en seguida que su utilidad compensa con creces los riesgos. Lo que vale también para las terapias anticancerosas, incluidas la radio y la quimioterapia. Algunos fármacos eficaces y combinaciones de ellos utilizados para el tratamiento de cánceres como la enfermedad de Hogdkin pueden dar lugar a una leucemia aguda en un 5 por ciento de los supervivientes y, en casos raros, a cáncer de vejiga.

Los fármacos inmunosupresores pueden ser también carcinogénicos, provocando ciertos linfomas. Con el cáncer de mama y de endometrio se ha relacionado la administración suplementaria de estrógenos para contrarestar los síntomas de la meno-

pausia. Y los esteroides prescritos en el tratamiento de la anemia aplástica se han visto involucrados en casos raros de cáncer de hígado.

Los primeros informes que se elaboraron sobre tamoxifeno, un fármaco experimental utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, indicaban que podría dar lugar ocasionalmente a cáncer de endometrio; estudios recientes se muestran menos tajantes. Los fármacos prescritos para favorecer la fecundidad que remedan los efectos de las gonadotropinas, Pergonal incluido, podrían aumentar el riesgo de cáncer de ovario. Las hormonas del crecimiento administradas a los niños podrían elevar el riesgo de leucemia. Algunos diuréticos podrían aumentar el riesgo de cáncer de riñón; determinados fármacos utilizados para bajar el nivel de colesterol, incrementar el riesgo de cáncer de colon y de recto, aunque tampoco en éstos los datos permiten sacar conclusiones firmes.

Los anticonceptivos orales elevan ligeramente el riesgo de ciertos tumores hepáticos y, en determinadas condiciones, del cáncer de mama premenopáusico. En el bando opuesto, las píldoras anticonceptivas reducen el riesgo de cáncer de ovario y endometrio y tal vez el de colon y recto.

Los virus y otros agentes infecciosos, que no se les incluía hace apenas 30 años en la etiología de los tumores, pueden ser los culpables del 5 por ciento de todos los casos letales registrados en los países desarrollados.

Contaminación ambiental



En la producción de neoplasias humanas, la contaminación ambiental del aire, agua y suelos desempeña un papel infrecuente y difícil de documentar. Los efectos nocivos no suelen ser contrastables, porque generalmente son el resultado de una exposición a varios agentes carcinogénicos que se presentan en concentraciones muy bajas. Sin embargo, es razonable suponer que esas sustancias podrían dar cuenta de un 2 por ciento del global de cánceres letales, con particular incidencia en los de pulmón y vejiga.

La investigación ecológica, similar a la epidemiológica, aunque menos específica y pormenorizada, señala que la tasa de cáncer de pulmón en las ciudades contaminadas excede a la de las áreas rurales. Así, de los datos se infiere que los fumadores de las áreas urbanas son más proclives a padecer un cáncer de pulmón que los fumadores del medio rural, incluso después de tener en cuenta el comportamiento del fumador (número y tipo de cigarrillos, etc.). Sin embargo, los no fumadores urbanos no parecen encontrarse en una situación de mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Tales estudios, unidos al seguimiento de las emisiones de gases y el análisis químico de muestras de aire de las áreas urbanas, respaldan la tesis de que la exposición a niveles elevados de contaminación atmosférica podría elevar el riesgo de cáncer de pulmón en un 50 por ciento, sobre todo entre los fumadores. (Aunque esta cifra produzca la impresión de un gran salto, los fumadores empedernidos cuentan, de suyo, un riesgo incrementado en un 2000 por ciento.) Pocas dudas quedan sobre la capacidad carcinogénica del gas del escape de los motores diésel, probablemente más carcinogénico que el de otros motores.

Algunos investigadores sostienen que los compuestos orgánicos cuyas moléculas contengan cloro y anillos en su estructura aumentan el riesgo de cáncer de mama y, posiblemente, el de otras neoplasias relacionadas con los estrógenos hormonales femeninos. Entre estos compuestos se citan algunos producidos en la transformación de ciertos plaguicidas, como el DDT, en el interior del organismo. Apoyan su opinión en que esos xenoestrógenos remedarían la acción de los estrógenos del propio

Concentración de cánceres en determinadas poblaciones

El mapa de West Islip, barrio de Long Island, aparece desplegado con sus tres metros de anchura sobre la mesa del comedor de Lorraine Pace, una vecina de 55 años que ha superado un cáncer de mama. Con ella son veinte las diagnosticadas dentro del perímetro de la comunidad. Unos días después de habérsele practicado una resección de un nódulo en 1992, Pace había galvanizado a las mujeres del lugar afectadas, y señaladas por cuadrados en el mapa en un esfuerzo para identificar los "focos" de la enfermedad. Esperaban poder establecer alguna correlación entre esos puntos y posibles riesgos ambientales; en definitiva, vincular la enfermedad a una causa.

A primera vista, tales concentraciones de cáncer en determinadas comunidades deberían ser el camino ideal para llevarnos hasta los agentes causantes del cáncer: siguiendo la pista de los factores a los que estuvieran expuestos todos los individuos, el responsable no tardaría en dejarse ver. Sin embargo, la mayoría de las concentraciones parecen surgir al azar, razón por la cual las autoridades sanitarias no suelen dedicarles una atención singular.

En efecto, aunque varios agentes carcinogénicos se descubrieron tras el rastreo de esas concentraciones (por ejemplo, la relación del cloruro de vinilo con el angiosarcoma en los obreros de las fábricas de cloruro de polivinilo o la conexión del dietilestilbestrol con los cánceres ginecológicos en hijas de mujeres que tomaron este fármaco durante el embarazo), sólo en una de estas acumulaciones de casos ha sido posible llegar hasta la causa ambiental. En ese episodio, los investigadores relacionaron la extensión de un mesotelioma, un cáncer respiratorio raro, en una aldea turca con la erionita; este mineral semejante al amianto abunda en el suelo de la zona.

La reticencia de las autoridades sanitarias a dejarse arrastrar por las sospechas de una comunidad sobre la existencia de una causa determinante de un tumor generalizado en la población tiene que ver con la frecuente confusión de los reclamantes que tienden a colocar dentro de una misma categoría diferentes tipos de cánceres (que muy improbablemente se deban a un mismo agente carcinogénico). En su mayoría las concentraciones no son más que picos naturales dentro de la incidencia del cáncer.

De acuerdo con la teoría de la probabilidad, expone Raymond R. Neutra, del departamento de sanidad del estado de California, el 17 por ciento de las ciudades de

organismo (endógenos) y, por tanto, estimularían la división celular de la mama y de otros órganos de la reproducción. Pero hay pocos datos empíricos referentes a humanos, y téngase presente que la potencia estrogénica de los xenoestrógenos es mucho más débil que la de los estrógenos endógenos.

De la vecindad de vertederos de sustancias peligrosas o de pozos contaminados podría resentirse la salud, aunque no se ha podido valorar el incremento del riesgo en relación con el cáncer. Se ignora si esa ausencia de asociación es real o si refleja, por contra, la incapacidad de los métodos estadísticos para aprehender una correlación muy débil.

Algunos trabajos han apuntado, aunque no demostrado, una tenue asociación positiva entre cloración del agua y cáncer de vejiga. En todo el mundo, y muy especialmente en los países desarrollados, se recurre a la cloración para destruir gérmenes en el agua potable. Aun cuando la cloración presentase algún riesgo ínfimo —que además no es seguro de que así sea— el peligro quedaría más que compensado por la capacidad del cloro para prevenir la difusión, a través del agua corriente, del cólera, la disentería y la fiebre tifoidea. Las investigaciones sobre la fluoración del agua han aportado tranquilidad.

Factores reproductivos y ginecológicos

Entre los procesos naturales del organismo, los relacionados con la reproducción son los más directamente vinculados, desde el punto de vista epidemiológico, con el cáncer. Para las mujeres, una menarquía precoz, la demora del primer embarazo y el retraso de la menopausia tienden a aumentar el riesgo de cáncer de mama; cuantos más hijos haya tenido una mujer, menos riesgo corre de cáncer de endometrio, ovario o mama.

No acabamos de encontrar una explicación fisiológica que vertebre todas esas observaciones. Nadie sabe exactamente por qué una menarquía precoz o una menopausia tardía se asocian con el cáncer de mama. En ambos casos se trata de un simple alargamiento del intervalo temporal en que la mujer está expuesta a sus propias hormonas sexuales, especialmente el estrógeno.

Los efectos protectores de una maternidad temprana podrían, por otra parte, reforzarse al promover una mayor diferenciación de las células mamarias. La diferenciación celular restringe las posibilidades de crecimiento anómalo, de cambio de tipo y de supervivencia en otros tejidos. Un primer embarazo a una edad joven podría instar la diferenciación de las células en una fase temprana de la vida, haciéndolas menos sensibles a los carcinógenos.

En los países desarrollados la procreación está determinada fundamentalmente por factores sociales y económicos. Influye la educación. Por mor de los estudios y el ejercicio de la carrera, millones de mujeres de las naciones industrializadas retrasan los embarazos y tienen menos hijos, en general, que los que tuvieron sus madres y sus abuelas. Por desgracia, estas decisiones conducirán a una elevación de la incidencia de cáncer de ovario y de mama. El retraso del primer embarazo en mujeres jóvenes aumentará la tasa de cáncer de mama en un 5 % en los próximos 25 años.

Algunos trabajos han vinculado el aborto provocado con cierto aumento del riesgo del cáncer de mama; no hay, sin embargo, resultados tajantes. Se ha apuntado también la asociación de neoplasias del tracto reproductor con determinadas conductas, pero tampoco los datos son concluyentes. Adquieren una importancia sólo marginal y se sospecha que las causas reales sean otras. Se adujo, por ejemplo, que la promiscuidad incrementaba el cáncer de cuello de útero; pero ese riesgo parece provenir de una mayor exposición a virus humanos transmitidos por vía sexual.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, podríamos atribuir un 4 %

---

los Estados Unidos tendrían, en el intervalo de cualquier decenio, al menos 80 tipos reconocidos de cáncer con cifras elevadas, produciendo unas 4930 acumulaciones aleatorias. A tan elevada tasa de falsos positivos hay que agregar el problema de la legitimidad estadística —la mayoría de las acumulaciones de tumores registradas son demasiado pequeñas (a menudo menos de 10 casos) para que puedan tomarse en cuenta a la hora de sacar resultados concluyentes.

Aceptemos que existe una causa potencial en el ambiente y que se dispone de una hipótesis biológica verosímil que explique la inducción del cáncer. Incluso en esa situación el seguir la pista que nos remonte a la causa específica no es tarea fácil. "Los casos de cáncer son clínicamente inespecíficos; no podemos mirar a un caso de leucemia y decir de inmediato 'Bien, éste es un caso de leucemia producido por radiaciones'", explica Clark W. Heath, de la Sociedad Norteamericana del Cáncer. El problema se complica por la latencia del cáncer. A diferencia de los brotes de las enfermedades infecciosas, que pueden asociarse con un contagio reciente, una acumulación de casos de cáncer podría tener sus raíces en una exposición de 10 o 20 años atrás.

LORRAINE PACE ha cartografiado la sorprendente acumulación de cáncer de mama en Long Island.

"Reconstruir la historia de las exposiciones en las que un paciente ha sido protagonista constituye un reto científico imponente", comenta G. Iris Obrams, del norteamericano Instituto Nacional del Cáncer. "En principio, nadie es capaz de recordar todas las cosas a las que ha estado expuesto. Y cuanto más nos alejemos, tanto más inseguros estaremos acerca de la exactitud de la información sobre la exposición y tanto más probable será que las técnicas de medición hayan cambiado también." Obrams recuerda la necesidad de traer a colación muchos factores de riesgo, porque la enfermedad puede iniciarse por una combinación de factores ambientales, genéticos y de otro tipo.

—Lori Miller Kase

de las muertes por cáncer a factores relacionados con la reproducción.

La dispar incidencia de cáncer de un grupo socioeconómico a otro traduce modos diferentes de vida. En las personas más desfavorecidas encontramos tasas mayores de cáncer de boca, estómago, pulmón, cuello de útero e hígado y de un tipo de cáncer esofágico (cáncer de células escamosas). De esa situación podríamos culpar a la pobreza, ya que va casi siempre de la mano de una incidencia mayor del hábito de fumar, consumo de alcohol, alimentación deficiente y exposición a ciertos agentes infecciosos; esta gavilla de factores, juntos, explican la mayoría de las patologías enumeradas.

Por contra, y sin que sepamos muy bien los motivos, entre los que disfrutan de rentas altas abundan más los cánceres de mama, próstata y ciertos otros. Defienden algunos que un excesivo desarrollo en los primeros años de la vida, resultante quizá de un ejercicio físico limitado y una alimentación copiosa, podría reforzar el riesgo de contraer tales tumores. Se trata de una hipótesis que no ha podido verificarse con rigor.

Las diferencias en la incidencia de cáncer observadas entre razas podrían fundarse también en factores socioeconómicos. Es verdad que hay diferencias raciales de origen genético, pero la variedad genética es mayor en el seno de una misma raza que de una raza a otra. En general, la mayoría de las diferencias entre negros, blancos y asiáticos puede asociarse con la dieta, forma de vida y factores ambientales. En este sentido, por ejemplo, las mujeres japonesas tienen en su país un 25 por ciento del riesgo de padecer cáncer de mama que presentan las mujeres blancas en los Estados Unidos. Ahora bien, la incidencia de cáncer de mama en la tercera generación de mujeres estadounidenses de origen japonés es ya la misma que la del resto de las mujeres norteamericanas.

Mecanismos esquivos

Seguimos, pues, sin conocer buena parte de los mecanismos fisiológicos y genéticos específicos que los agentes ambientales disparan para provocar el desarrollo del cáncer. Pero ello no obsta para que los científicos posean ya una idea aproximada de la proporción relativa que cabe asignar, en la inducción de tumores letales, a las distintas categorías de agentes carcinógenos. Con gran diferencia, en los países industrializados el consumo del tabaco y los hábitos alimentarios ocupan puestos de predominio. En los países en vías de desarrollo, son más frecuentes los casos de cáncer relacionados con agentes infecciosos. Pero la difusión rápida y a escala mundial del hábito de fumar promete, también en esas regiones, convertir al tabaco en primera causa de mortalidad por cáncer.

Por muy útiles que sean para el establecimiento de medidas preventivas y objetivos en el campo de la sanidad pública, los datos epidemiológicos sobre la significación relativa de los carcinógenos ambientales no pueden predecir el sino de un individuo determinado. Este fumador empedernido quizá no padezca nunca un cáncer de pulmón y aquel portador inveterado del virus de la hepatitis B podría permanecer libre de cáncer de hígado. Mucha gente de edad avanzada habrá tenido una vida sin problemas de salud, a pesar de vivir con dietas contraproducentes. En lo concerniente a otros factores abordados aquí, como la radiación ionizante o riesgos laborales, sólo una exposición extrema (o la presencia de genes mutantes en su genoma) coloca a un individuo en grave peligro. La razón que explica esas aparentes paradojas es muy sencilla: para que un cáncer se desarrolle se requiere casi siempre la interacción de factores diversos.

Sabemos todavía muy poco sobre el comportamiento de esas interacciones que provocan que los carcinógenos en potencia pasen a la acción. El tiempo irá desvelando ese nexo crucial, ofreciéndonos un cuadro más completo sobre la naturaleza del cáncer.

Genes y riesgo de cáncer

Mutaciones heredadas en estos genes confieren alta predisposición al cáncer. Se indica en rojo el tipo de neoplasia que más frecuentemente se asocia con la mutación del gen de la lista.

Gen	Tipo de tumor	Clase de gen
Cáncer de mama		
BRCA1	Mama, ovario	Supresor de tumores
BRCA2	Mama (ambos sexos)	Supresor de tumores
p53	Mama, sarcoma	Supresor de tumores
Cáncer de colon		
MSH2	Colon, endometrio, otros	Reparación de emparejamientos incorrectos
MLH1	Colon, endometrio, otros	Reparación de emparejamientos incorrectos
PMS1,2	Colon, otros	Reparación de emparejamientos incorrectos
APC	Colon	Supresor de tumores
Melanoma		
MTS1 (CDKB2)	Piel, páncreas	Supresor de tumores
CDK4	Piel	Supresor de tumores
Cáncer neuroendocrino		
NF-1	Cerebro, otros	Supresor de tumores
NF-2	Cerebro, otros	Supresor de tumores
RET	Tiroides, otros	Oncogén
Cáncer renal		
WT1	Tumor de Wilms	Supresor de tumores
WHL	Riñón, otros	Supresor de tumores
Retinoblastoma		
RB	Retinoblastoma, sarcoma, otros	Supresor de tumores

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CANCER: CAUSES, OCCURRENCE AND CONTROL. Dirigido por L. Tomatis. Oxford University Press, 1990.

CANCER EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION. Dirigido por D. Schottenfeld y J. F. Fraumeni, Jr., Oxford University Press, 1996.

EPIDEMIOLOGY OF CANCER. Dimitrios Trichopoulos, L. Lipworth, E. Petridou y H.-O. Adami en *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. J. B. Lippincott (en prensa).

Estrategias para reducir el riesgo de cáncer

Si se tomaran ciertas medidas elementales de prevención se salvarían cada año cientos de miles de vidas en los países desarrollados

Walter C. Willett, Graham A. Colditz y Nancy E. Mueller

En Europa, y durante este año de 1996, rondarán el millón las víctimas de cáncer. Algo más de 550.000 personas, por la misma razón, fallecerán en los Estados Unidos. Pero no es un sino ineluctable. Los datos que se han venido recogiendo indican que esas zonas del globo con altas tasas de mortalidad por cáncer podrían haberse ahorrado más de la mitad de las bajas.

Tras decenios de investigación podemos ya sostener la tesis de la posibilidad de rebajar el riesgo de cáncer. La sucesión de experimentos de laboratorio ha terminado por demostrar que diversos productos químicos y otros agentes ambientales provocan cáncer en animales; la medicina laboral, por su parte, ha logrado vincular la exposición intensa a ciertas sustancias en el lugar de trabajo con riesgos elevados de tipos específicos de neoplasias. La demografía, por fin, confirma que los emigrantes tienden a adoptar el patrón del cáncer del país de acogida en un intervalo de tiempo que varía desde unos diez años (para el cáncer de colon y recto) hasta algunas generaciones (para el cáncer de mama); observación de la que se desprende que existe un agente causal en el entorno al que se llega: dieta, pautas de actividad física u otros. Si los factores externos aumentan el riesgo de cáncer, disminuirá el peligro si los obviamos.

Pero, ¿hasta qué punto puede reducirse la mortalidad? ¿Cómo podemos cuantificar esa merma? Nuestro grupo comenzó por identificar las tasas más bajas correspondientes a los distintos tipos de cáncer que se presentaban en grandes poblaciones internacionales, para las que disponíamos de cifras fiables de muertes por cáncer. La incidencia de la mayoría de los cánceres comunes en Europa y los Estados Unidos es mucho menor en Japón y China. Para compilar una lista de la "línea de base" de incidencias de cáncer, escogimos las tasas más bajas para cada tipo de cáncer de entre los datos de Estados Unidos, Japón y China. Calculamos a continuación la diferencia entre la tasa más elevada y la línea de base. A partir de estas comparaciones, llegamos a la conclusión de que podía recortarse la mortalidad en los Estados Unidos (y en la Unión Europea) en un 60 por ciento, quizás algo menos en las mujeres de raza negra porque de entrada la incidencia en ellas es ya algo menor.

Aunque confiamos en que la tasa de mortalidad para la mayoría de los tipos de cáncer podría rebajarse substancialmente, hay dos excepciones notables. Ni para el cáncer de mama en las mujeres ni para el cáncer de próstata en los varones existen medidas preventivas establecidas que ejerzan un influjo apreciable.

Las cifras de que hablamos no importan sólo a los expertos en política sanitaria y de previsión social. Para millones de individuos, los resultados significan que si acometen cambios en su estilo de vida pueden prolongar ésta, en promedio, algunos años y, decenios, los jóvenes. Para la mayoría de estas personas una reducción del riesgo hasta valores mínimos exigiría muchos cambios, al objeto de cubrir un amplio espectro de causas posibles. En el caso de los individuos portadores de genes mutantes que aumentan drásticamente el riesgo de tipos específicos de cáncer, así como entre quienes han estado expuestos a condiciones laborales harto peligrosas, las estrategias se centrarían principalmente en evitar ese tipo específico de cáncer.

La muerte por cáncer puede evitarse por tres medios: con medidas preventivas, mediante una detección precoz de la enfermedad que posibilite una terapia eficaz o por una combinación de ambas cosas (procurando prevenir la enfermedad y manteniéndose vigilantes para diagnosticarla y tratarla en sus comienzos). Entre las medidas de prevención citaremos la abstención total del tabaco. El dejar de fumar reporta una rebaja en los riesgos; transcurridos ya diez años de abandono de la práctica, el que fue fumador consigue tener los bajos niveles de riesgo, por lo que al cáncer de pulmón concierne, del que nunca tuvo el vicio. Otra táctica de prevención consiste en comer hortalizas y otros alimentos que compensen la actividad de los agentes causantes de cáncer (carcinógenos) en el organismo. En teoría, la vacunación contra agentes infecciosos relacionados con el cáncer podría servir también, aunque por el momento la única vacuna de reconocida eficacia en este terreno es la que previene contra las infecciones de la hepatitis B.

La detección precoz se basa en el diagnóstico de la enfermedad en una etapa en que puede abordarse la curación, antes de que aparezcan los síntomas que obligan al paciente a las atenciones clínicas. Se ha aplicado este enfoque en el cáncer del cuello de útero y el colorrectal. Los estudios epidemiológicos indican que las tasas de mortalidad de estas dos enfermedades podrían reducirse en un 50 por ciento por lo menos si se hiciesen exámenes rutinarios masivos que posibilitaran la extirpación quirúrgica de tumores precancerosos

WALTER C. WILLETT, GRAHAM A. COLDITZ y NANCY E. MUELLER trabajan en la Universidad de Harvard. Willet, director del departamento de nutrición, enseña epidemiología en la Escuela de Salud Pública. Colditz, docente a su vez, ocupa un cargo directivo en el Centro de Prevención del Cáncer. Mueller comparte las clases de epidemiología en la Escuela de Salud Pública con su labor asesora en el Instituto Nacional del Cáncer.



1. **EL EJERCICIO FISICO realizado con regularidad ayuda a defenderse frente a varios tipos de cáncer.**

y el descubrimiento de neoplasias en etapas precoces. La prueba del cáncer de cuello de útero es el frotis de Pap; los procedimientos más eficaces para detectar el cáncer de colon y recto son la sigmoidoscopia y la colonoscopia.

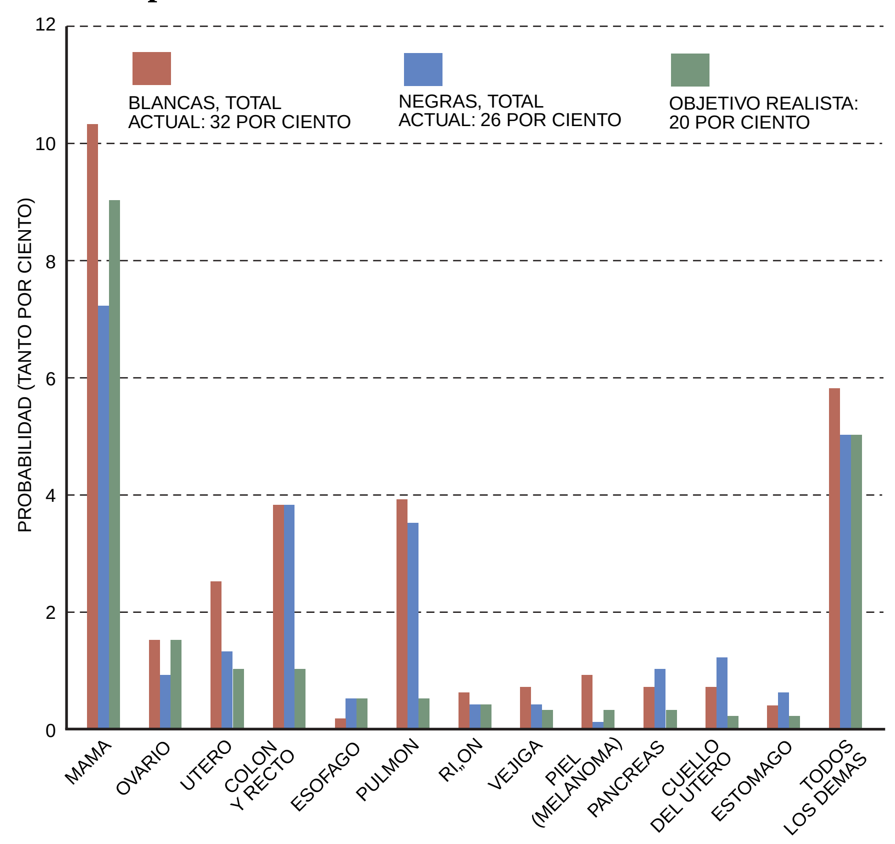
No importa la eficacia conseguida, la detección y el tratamiento tempranos siempre serán, por muchas razones, menos deseables que la prevención primaria. La más obvia es que la prevención evita la impresión y el dolor que significa el hecho de que a uno le diagnostiquen un cáncer y tener que someterse a un tratamiento. Además, muchos métodos de prevención, como el ejercicio regular y una dieta razonable, proporcionan otros beneficios adicionales, como la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que aumenta su ventaja sobre el tratamiento por lo que respecta al costo. Además, la ciencia médica ve limitadas sus posibilidades terapéuticas por la tendencia del cáncer a diseminarse en otras partes del organismo, fenómeno que se conoce por metástasis. Y por supuesto, el fracaso de la prevención siempre deja abierta la puerta al tratamiento como último recurso.

A pesar de estas ventajas, el poder de la prevención en su defensa contra el cáncer nunca ha gozado de suficiente reconocimiento entre el público, a juzgar por la persistencia de hábitos nocivos. Esta observación tan frustrante puede ser comprensible. Es imposible, después de todo, decir si un estilo de vida saludable llegará a proteger a un individuo en particular frente al cáncer. Y a la inversa, un tratamiento con éxito se convierte invariablemente en un hito digno de recuerdo. Más aún, los resultados de un tratamiento eficaz se hacen notar en seguida, mientras que el alcance de un régimen de prevención —dejar de fumar, por ejemplo— puede necesitar años para apreciarse.

Centraremos nuestra atención en los tipos letales de cáncer para evitar la distorsión introducida por las cifras altísimas de cánceres locales y las formas de cáncer de piel que raramente provocan la muerte. Para cada una de las causas principales, calculamos en qué grado podría reducirse la mortalidad en el caso de personas que viven en los países desarrollados.

Con buen criterio, las campañas de prevención suelen centrarse en el control de la epidemia de tabaquismo. Pero ya se ve que es un objetivo esquivo. El descenso del tabaquismo operado en la mayoría de los países desarrollados se ha difuminado, casi por completo, en los últimos años ante su rápido aumento en otras partes del mundo. Ni los programas de educación sanitaria, tan extendidos, logran contrarrestar el poder de la adicción a la nicotina y la fuerza determinante de la industria del tabaco.

En las sociedades democráticas, tres son las estrategias que prometen rendir mejores resultados: campañas de educación general, política de impuestos y el fomento de una sana actitud social contra el tabaco. La estrecha asociación entre grado de educación y caída del hábito de fumar refuerza la importancia de una cultura sanitaria en todos los segmentos de la sociedad. La subida de los gravámenes sobre el tabaco, así como una actitud de rechazo social sumada a la prohibición total o parcial de fumar en edificios oficiales, aviones y lugares



2. UN OBJETIVO REALISTA para reducir las posibilidades de padecer cualquier tipo de cáncer a lo largo de la vida se cifra en un tercio para las mujeres de raza blanca (*izquierda*). El objetivo correspondiente para las mujeres de raza negra es menor porque las tasas de incidencia son ya menores que las de las mujeres de raza blanca. Los hombres deberían conseguir reducir el riesgo en una mitad por lo menos (*derecha*). Podemos lograr esa reducción del riesgo de cáncer adoptando hábitos prudentes, como no fumar, haciendo ejercicio físico de manera habitual, co-

públicos, están consiguiendo reducir el consumo de tabaco.

Quizá podríase hacer también algo más para llevar a la percepción de la gente la conciencia de riesgo real. No es infrecuente encontrarse con fumadores pertinaces que están convencidos y preocupados por los efectos que sobre la salud pueden tener algunos agentes medioambientales no comprobados o irrelevantes, como los campos magnéticos o el agua clorada.

El uso del tabaco no puede erradicarse por completo; apenas existe algún vicio que lo haya sido. Ahora bien, sobre la base del drástico descenso del hábito de fumar entre los adultos con un nivel de educación superior en estos últimos decenios y la creciente hostilidad ante este hábito, no sería exagerado pensar y esperar que el tabaquismo —y con ello el número de muertes relacionadas con él— se reduzca en unos dos tercios en el curso de unas décadas. Semejante caída requerirá, no sólo que se mantenga la tendencia, sino también que se extienda a otros grupos con niveles de educación inferiores.

El uso moderado de bebidas alcohólicas, una o dos copas al día, reduce la mortalidad atribuida a enfermedades cardiovasculares. Pero, al propio tiempo, se ha relacionado el alcohol con diversas formas de cáncer. Se supone que el consumo combinado de alcohol y tabaco converge en los cánceres del aparato respiratorio superior y del tracto gastrointestinal.

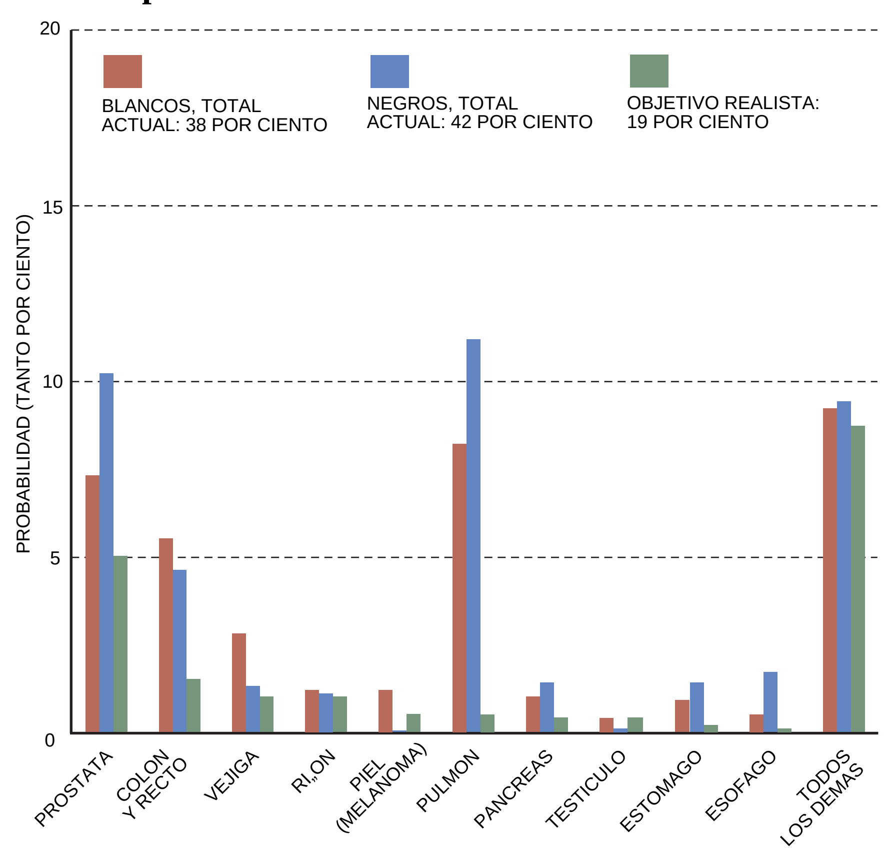
Por muchos motivos, debiéramos evitar el consumo excesivo de alcohol. Quien crea que ha de beber moderadamente por el bien de su corazón deberá consultar con su médico y tener en cuenta cualquier historia familiar de alcoholismo, al mismo tiempo que sopesa el riesgo de cáncer frente al de una enfermedad cardiovascular. En el caso de mujeres de menos de 50 años, que presentan un riesgo bastante bajo de enfermedad cardiovascular, no parece producirse una reducción de la mortalidad por la ingestión moderada de alcohol. Consideradas las cosas en conjunto, la mortalidad por cáncer vinculado al consumo de alcohol podría reducirse en un tercio si menguase también el número de personas que pasan de las dos copas al día.

Aunque sabemos poco sobre los constituyentes beneficiosos o dañinos de los alimentos, tenemos una idea bastante certera de lo que una persona debería comer si es que quiere mejorar sus esperanzas de evitar un cáncer. Su dieta debería ser rica en vegetales, frutas y legumbres (como guisantes y habichuelas) y restringida en carnes rojas, grasas saturadas, sal y azúcar. Los carbohidratos deberían consumirse sólo en grano —pan integral y arroz moreno en oposición al pan y arroz blanco, por ejemplo—. Deberían preferirse las grasas de origen vegetal, insaturadas; el aceite de oliva, en especial, parece producir efectos potencialmente beneficiosos.

Habría que prestar constante atención al peso, no aumentarlo, sino mantenerlo en su valor ideal a través, sobre todo, del ejercicio físico. Además de contribuir al control del peso, el ejercicio reduce la incidencia de cáncer de colon y, tal vez, también de la de otros tipos de cáncer. La actividad física en la infancia y adolescencia frena un desarrollo excesivo y evita la aparición precoz de ciclos menstruales, fenómenos que se han visto involucrados en el desarrollo de tumores malignos.

Algunos datos relacionan el aumento del riesgo de cáncer de mama y próstata con un peso excesivo en el momento del nacimiento y también con otros factores que pueden estar presentes en los primeros momentos de la vida. Aunque se trata de una información interesante para los científicos, no se ve cómo traducirlas en medidas prácticas de prevención. No se plantea ese problema en la mayoría de los tipos de cáncer, en los que, una vez establecidas las causas, se perciben con más claridad las estrategias de prevención. Ello significa que, en un futuro próximo, en los países avanzados, la incidencia de cáncer de mama y próstata será la que opondrá mayor resistencia al control; y, en consecuencia, habrá que atribuir a esas neoplasias el aumento del porcentaje de mortalidad conforme

miendo fruta y verdura en abundancia y cereales, evitando grasas animales, carne roja, almidón refinado y alcohol. Que estas reducciones del riesgo son realistas es algo que está apoyado por lo conseguido por los Adventistas del Séptimo Día, muchos de los cuales siguen esas prácticas. A medida que la incidencia de muchos cánceres decline, la proporción de casos de cáncer de próstata y de mama aumentará, por no disponerse para ellos de medidas preventivas que pudieran tener un impacto notable en un futuro próximo.



desciende la proporción de la causada por otras especies tumorales.

Aunque los beneficios del ejercicio y de una dieta morigerada se conocen desde hace muchos años, el número de individuos con exceso de peso sigue creciendo. Entre 1980 y 1991 el segmento de obesos se elevó en un 33 por ciento en los Estados Unidos. Ahora bien, muchas personas, particularmente las que poseen un mayor nivel de formación y rentas más altas, han aprendido a evitar el aumento de peso relacionado con la edad, por lo que no resulta infundado pensar que esa mejoría alcance también a las personas de otros grupos y estratos sociales en un futuro previsible.

En la misma onda, deberían favorecerse la adopción de hábitos más saludables por la población en su conjunto. Si la mayoría introdujera en su vida dos o más cambios prudentes —20 minutos de ejercicio agotador, comer un plato de verduras al día y no más de uno de carne roja a la semana, por ejemplo— caerían en una cuarta parte la mortalidad por cáncer relacionada con la dieta y la vinculada al sedentarismo. Sumados todos estos cambios, podrían, cada año, evitarse unas 40.000 muertes prematuras debidas al cáncer, sólo en los Estados Unidos. Con las mismas medidas se obtendría, a la par, un descenso de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que también incrementaría la cifra de vidas salvadas. Conforme los científicos vayan descubriendo y conociendo con más detalle los componentes específicos de vegetales y frutas que influyen favorablemente en la prevención del cáncer se irán perfilando nuevas estrategias relacionadas con la dieta.

De acuerdo con la información disponible, la gente del primer mundo no recibe en su dieta las cantidades de ácido fólico que parecen necesarias. La falta de este nutriente podría contribuir al cáncer de colon y cardiopatías, en tanto que podrían resultar beneficiosos los compuestos polivitamínicos que incorporan ácido fólico. En relación con las llamadas megavitaminas, la escasa información científica de que se dispone hace pensar que no ofrecen mayor protección contra el cáncer que los tradicionales preparados polivitamínicos (e incluso de estos últimos está aún por determinar su efecto beneficioso).

El papilomavirus humano es la causa infecciosa de cáncer más frecuente en los Estados Unidos. Las cepas que se transmiten por contacto sexual, determinantes del cáncer de cuello de útero, son las más letales. Pueden combatirse con las armas esgrimidas contra la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida: retrasar el inicio de la actividad sexual, evitar la promiscuidad y tomar medidas profilácticas. Con tales cautelas, obtendríamos cierto descenso de muertes por cáncer de cuello de útero y de otros tumores genitales relacionados con el papilomavirus. Las pruebas con el Pap, que permite la detección de tumores en una fase lo bastante precoz para facilitar su curación, han contribuido en los últimos decenios a una caída drástica de las muertes por cáncer cervical. El uso más difundido de esta técnica podría ayudar a adelgazar todavía más las cifras.



En algunas regiones, los virus de las hepatitis B y C son los responsables de casos de carcinoma hepatocelular, una forma de cáncer del hígado. Las vacunas contra el virus de la hepatitis B, la mejora en las pruebas rutinarias de sangre y hemoderivados y el uso generalizado de jeringuillas desechables traerán, por fuerza, un declive importante de la difusión de los virus. Aunque bastante común, el

virus de Epstein-Barr no suele ser causa importante de muerte en los países avanzados. Carecemos todavía de inmunización contra este virus grande y complejo.

En determinadas naciones viene disminuyendo, desde hace cincuenta años, la mortalidad por cáncer de estómago. Parte de la explicación parcial podría residir en la mejora de las condiciones sanitarias que retrasan la infección de *Helicobacter pylori*, una bacteria causante de inflamación crónica en el estómago y que puede tornarse cancerosa. Infecciones más tardías por esta bacteria dan a la enfermedad menos tiempo para desarrollarse. También se tiende a consumir ahora menos sal y más frutas y vegetales que contienen vitamina C que lo que era habitual hace unos años; esta mejora de los hábitos alimentarios parece también dificultar la capacidad de la infección para inducir un cáncer. El uso de antibióticos para tratar la infección puede contribuir a reducir el número de casos de cáncer.

En la mayoría de los países adelantados, la introducción y fortalecimiento de medidas, algunas ya establecidas, acelerarán la caída del número de casos, hasta en una quinta parte, en los próximos decenios. Sin embargo, en los países menos desarrollados es probable que las infecciones sigan provocando una cifra importante de muertes.

Existe abundante información que vincula determinados comportamientos relativos a la reproducción con la aparición del cáncer de mama y de ovario. Por desgracia, como ocurre con otras observaciones concernientes a las causas del cáncer de mama, el avance del conocimiento no siempre se traduce en pautas consonantes de prevención. Ello se debe, en parte, a que el comportamiento reproductor está condicionado fundamentalmente por fuerzas económicas y sociales; su modificación para prevenir el cáncer encuentra, pues, barreras difícilmente abatibles.

Las píldoras anticonceptivas producen un ligero aumento del número de neoplasias de mama durante el tiempo en que se toman; pero ese riesgo sobrevenido desaparece en cuanto se abandonan. No suele ser significativa su incidencia en la mortalidad por cáncer de mama si se recurre a ellas antes de los 35 años. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales durante cinco o más años reduce el riesgo de tumor ovárico y de endometrio. Por consiguiente, si el empleo de la píldora se restringe a una época temprana de la vida fecunda de la mujer, resulta positivo. Si unos datos sugieren que la ligadura de trompas podría reducir el riesgo de cáncer de ovario, otros sostienen que la vasectomía aumenta el de próstata en el varón.

Los anticonceptivos hormonales que simulan el embarazo temprano de la adolescente —o una menopausia temprana en la mujer de treinta o cuarenta años— podrían reducir los riesgos de cáncer de mama. Algo se está avanzando en el conocimiento de la acción de tales anticonceptivos. Si bien, aunque los primeros preparados que remeden una menopausia precoz podrían estar disponibles en el horizonte de una década, harán falta otros diez años o más para valorar los efectos sobre el riesgo de cáncer de mama.

A lo largo de los últimos 20 años, ningún campo de la epidemiología del cáncer ha visto florecer tantas hipótesis como el campo de la contaminación ambiental. Los candidatos carcinogénicos son de lo más variopinto: campos magnéticos de bajísima frecuencia de los tendidos eléctricos, radiación electromagnética de radiofrecuencia que utilizan los teléfonos móviles, vecindad de centrales nucleares o vertederos de productos químicos, fluoración del agua y agentes indeterminados que se les supone culpables de la concentración de casos de cáncer en zonas muy restringidas. El corroborar la veracidad de tantas hipótesis es harina de otro costal. Pero en conjunto cumplen una importante función, a saber, la de mantener la necesaria vigilancia ante el ritmo explosivo con que se precipitan los cambios técnicos.

Por lo que se refiere a la radiación de las centrales nucleares, emisores de rayos X y carcinógenos del puesto de trabajo, cualquier ciudadano puede exigir el cumplimiento de las normas establecidas. El progreso técnico que comporta un cambio del empleo industrial tradicional, el número decreciente de obreros en puestos de alto riesgo y la eliminación del amianto en la construcción de edificios justifican la esperanza de que las muertes debidas a cánceres profesionales quedarán, a lo largo de los próximos decenios, en la mitad de las que sufrimos hoy.

Por su lado, una mayor conciencia de los riesgos de la exposición al sol entre las 11 de la mañana y las 3 de la tarde y el uso más difundido de sombrillas podría reducir a la mitad el número de muertes por melanoma,

Objetivos realistas para reducir la mortalidad por cáncer

	Unión Europea		España	
Número de muertos 1990	Causas de mortalidad actuales	Objetivos poblacionales realistas	Causas de mortalidad actuales	Objetivos realistas
Tabaco	230.000	80.000	20.000	6500
Dieta	230.000	170.000	20.000	14.000
Perinatal	38.000	36.000	3200	3000
Biológico	38.000	30.000	3200	2500
Ocupacional	38.000	20.000	3200	1600
Alcohol	22.500	15.000	2000	1300
Sedentarismo	22.500	15.000	2000	1300
Reproductivo	22.500	22.500	2000	2000
Radiación ionizante	15.000	7500	1300	600
Contaminación ambiental	15.000	12.500	1300	1000
Genes heredados	15.000	7500	1300	650
Aditivos	7500	6000	700	500
Productos médicos	7500	7500	700	700

FUENTE: Josep M. Borràs. Instituto Catalán de Oncología

3. EL TABACO Y LA DIETA, incluidos los efectos de ésta sobre la obesidad, están detrás de muchos fallecimientos que se producen en la Unión Europea y en España. Los investigadores esperan que esos números, particularmente los de las muertes por cáncer debidas al tabaco, podrán reducirse de manera significativa. Otros factores, sin embargo, que se dan alrededor del momento del nacimiento (factores perinatales) o los que están relacionados con la reproducción, serán más resistentes a las posibles mejoras.

la forma más letal del cáncer de piel. La caída será menor, empero, si la depleción de la capa de ozono continúa, permitiendo el paso de más rayos ultravioleta. Parte del espectro ultravioleta es responsable de la mayoría de los cánceres de piel.

En algunas zonas de los países industrializados la contaminación atmosférica ha descendido en los últimos 30 años. Aunque las medidas que trajeron esa reducción tenían unos objetivos a corto plazo, como procurar alivio a los asmáticos, podrá producirse algún descenso en la mortalidad por cáncer relacionada con la contaminación atmosférica. Quizá ese beneficio resulte tan difícil de ponderar como lo sea establecer la realidad misma de tal vinculación. Podría producirse un descenso de una cuarta parte en la tasa de cáncer relacionado con la contaminación, que viene a ser algo menos del 1 por ciento de todos los fallecimientos por cáncer.

Para determinar su posible acción cancerígena se han sometido a criba las mamografías, los estrógenos menopáusicos y el uso del tamoxifén (o tamoxifeno) para prevenir el cáncer de mama. Se admite hoy que la mamografía conlleva un riesgo despreciable y son, en cambio, muchos los beneficios que puede reportar. Los estrógenos menopáusicos pueden producir cáncer de endometrio y mama, aunque los preparados que incluyen progestina resultan más seguros ante un posible cáncer de endometrio.

También se están estudiando los efectos del tamoxifén, fármaco prescrito en terapia del cáncer de mama; se pretende dilucidar su capacidad de prevenir el cáncer de mama en mujeres jóvenes con riesgo de contraer la patología. El inconveniente es que se van encontrando pruebas sólidas de que el tamoxifén provoca cáncer de endometrio. Sin duda, los fármacos y los procedimientos empleados en la práctica médica continuarán causando una pequeña proporción de todos los cánceres, pero, comparados con los beneficios que generan, la balanza se inclina con mucho a su favor.

En resumen, todos podemos reducir las probabilidades de padecer un cáncer si damos cumplimiento a unos cuantos consejos: comer abundantes frutas y verduras; hacer ejercicio físico con regularidad y evitar ganar peso; abstenerse del tabaco, grasas animales, carnes rojas y abuso de alcohol; evitar el sol de mediodía, la promiscuidad sexual y los carcinógenos del ambiente o del lugar de trabajo. Ni que decir



tiene que no todo el mundo va a seguir esas pautas de conducta; habrá muchos que no les prestarán ni la más mínima atención. Así las cosas, calculamos que un objetivo razonable a medio plazo de los programas de prevención es el de conseguir recortar la mortalidad por cáncer en un tercio, incluso sin contar con nuevos descubrimientos o desarrollos técnicos. Es de esperar que con los resultados de las investigaciones en marcha y una mejor información sobre las causas del cáncer habrán de producirse nuevas reducciones de la mortalidad.

Para cierto grupo restringido de individuos, se habrán de diseñar estrategias más particularizadas. Las personas nacidas con genes mutantes relacionados con diversos tipos de cáncer, que potencian la probabilidad de que acaben padeciéndolo, pueden contar con el consejo genético que centre su atención en la neoplasia a que se hallan predispuestos. Aceptando que se trata de un tipo de mutaciones poco habitual, que algunos embarazos podrían desaconsejarse y que podrían adoptarse medidas profilácticas por las personas afectadas, llegamos a una probable reducción de la mortalidad por cáncer hereditario en un 50 por ciento. Hay que decir, sin embargo, que estos cálculos se mueven en el terreno de la especulación en un marco que no cesa de cambiar y en el que cualquier influencia no será mensurable hasta transcurridos muchos años.

Como quienes han de poner en marcha la mayoría de las acciones para prevenir el cáncer son los individuos, es algo muy importante la distribución de la información adecuada, junto con el apoyo del entorno, para conseguir la eliminación de malos hábitos y cambios de conducta. Pero una prevención eficaz del cáncer requiere también acciones a otro nivel, como pueden ser el asesoramiento de expertos y exámenes médicos periódicos y masivos por parte de las autoridades sanitarias. A este nivel, la diseminación de información científicamente correcta entre los responsables de la sanidad es también de la mayor importancia.

En otro ámbito de consideración, las administraciones públicas habrán de procurar dictar normas y tomar medidas encaminadas a reducir al mínimo la exposición de los ciudadanos a agentes nocivos, promover productos más sanos y asegurar que la industria proporcione plena salubridad laboral. En algunos casos, las autoridades tendrán que determinar el cambio de lugar de obreros cuyo medio de subsistencia dependa de la producción de sustancias tóxicas. Los costos de las ayudas a los agricultores que cultivan el tabaco y decidan cambiar a otros cultivos pueden contribuir a que en el futuro haya menos personas que precisen tratamiento por cáncer de pulmón. Nos referimos también a la ejecución de políticas sanitarias preventivas. Por citar ejemplos no tan banales: provisión de medios para actividades físicas saludables, carriles para bicicletas o programas de gimnasia para los niños fuera del horario escolar.

En un marco internacional, las acciones que tomen los países desarrollados influyen en la prevención del cáncer a escala mundial. Por desgracia, se siguen promoviendo las exportaciones de tabaco; los procesos de fabricación de materias peligrosas se trasladan a países del Tercer Mundo donde no exista aún una reglamentación precisa. Ambas prácticas terminarán por aumentar las cifras de casos de cáncer en todo el mundo.

En buena medida, con los datos y las técnicas que poseemos pueden prevenirse la mayoría de los tipos de cáncer. La "lucha contra el cáncer", en la que los esfuerzos se han dirigido fundamentalmente a conseguir mejores tratamientos, ha conseguido un éxito limitado. Su frente debería ampliarse de manera más eficaz para ganar la batalla de la prevención.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

TOWARD THE PRIMARY PREVENTION OF CANCER. Brian E. Henderson, Ronald K. Ross y Malcolm C. Pike en *Science*, vol. 254, págs. 1132-1138; 22 de noviembre de 1991.

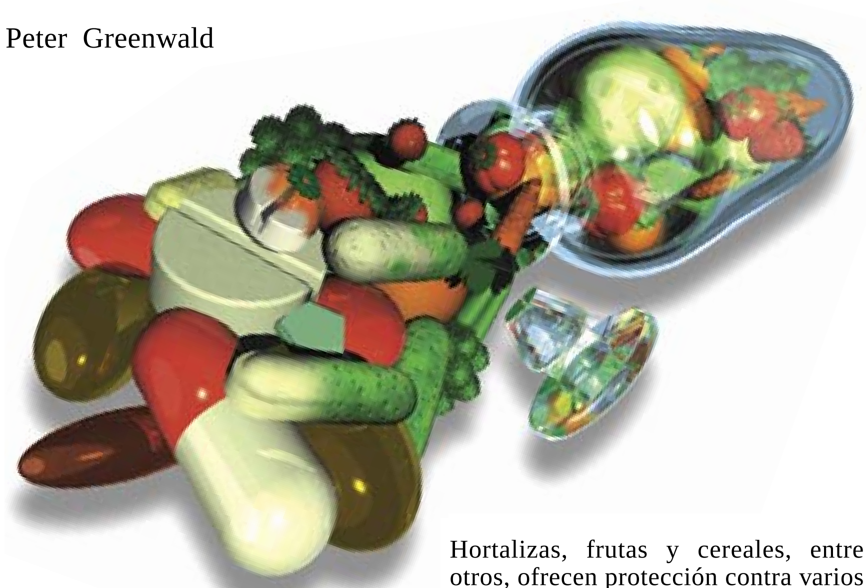
THE CAUSES AND PREVENTION OF CANCER. Bruce N. Ames, Lois Swirsky Gold y Walter C. Willett en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 92, n.º 12, págs. 5258-5265; 6 de junio de 1995.

AVOIDABLE CAUSES OF CANCER. Número especial de *Environmental Health Perspectives*, vol. 103, suplemento 8; noviembre de 1995.

Quimioprevención del cáncer

Llegará el día en que evitaremos el cáncer o retrasaremos su aparición tomando píldoras o alimentos especialmente diseñados

Peter Greenwald



Hortalizas, frutas y cereales, entre otros, ofrecen protección contra varios tipos de cáncer. Quienes investigan en quimioprevención se afanan por descubrir sustancias (componentes de alimentos o de fármacos) que impidan la carcinogénesis, o suspendan el proceso. Con tal fin se proponen emplear esas sustancias en forma de píldoras o alimentos modificados como estrategia preventiva a aplicar en personas en situación de alto riesgo de desarrollar cáncer. No otra cosa se viene haciendo ya con los fármacos reductores del colesterol, la presión arterial y la coagulación sanguínea, que previenen las cardiopatías y los accidentes cardiovasculares en las personas especialmente proclives.

Desde hace tiempo se sabe que la manifestación del cáncer no es un episodio singularizado, definido, cuya fecha pueda anotarse con el apunte del patólogo incorporado en la historia clínica. Se trata, por contra, de un proceso gradual, escalonado, que va desplegándose en el curso de decenios. La carcinogénesis abarca una larga acumulación de lesiones en diversos niveles biológicos; las células van experimentando cambios genéticos y bioquímicos. Ello significa que podemos intervenir en cada nivel y, así, evitar, retardar o incluso detener el avance gradual de las células sanas hacia su transformación cancerosa.

Por quimioprevención hay que entender el conjunto de medidas basadas en el empleo de compuestos naturales y sintéticos para intervenir en los estadios iniciales, pretumorales, de la carcinogénesis; antes, pues, de que se declare la enfermedad insidiosa. La idea subyacente bajo tal intervención es muy llana.

Esa línea de trabajo se inició a mediados de los cincuenta, cuando los investigadores encauzaron sus conocimientos de carcinogénesis hacia la búsqueda de sustancias que inhibieran la formación tumoral. Michael B. Sporn bautizó esa estrategia con el nombre de "quimioprevención".

Desde entonces, se han identificado centenares de potenciales agentes quimiopreventivos a través de la investigación animal, de la epidemiología del cáncer (estudio de grupos específicos de personas —mujeres posmenopáusicas o grupos étnicos, por ejemplo— para identificar factores relacionados con la incidencia tumoral) y, en ocasiones, a partir de estudios de los tratamientos médicos. En la actualidad se están ensayando en humanos más de dos docenas de tales compuestos.

La búsqueda de agentes, sin embargo, supone salvar obstáculos importantes. En efecto, quienes diseñan los ensayos clínicos de las preparaciones químicas destinadas a la prevención han de hacer frente a una limitación que no se encuentra en los ensayos farmacológicos una vez desatada la enfermedad. Los criterios de selección de los agentes a emplear en quimioprevención difieren de los utilizados en quimioterapia. Los fármacos suelen elegirse por su capacidad destructora de las células; dañan las cancerosas más que las sanas, pero pueden seguir siendo bastante tóxicos y producir efectos colaterales preocupantes. Los agentes quimiopreventivos, por contra, deben carecer de toxicidad y estar relativamente libres de efectos secundarios, porque están pensados para su administración a personas sanas durante largos períodos. Por tanto, los agentes se prepararán de manera que puedan tomarse por vía oral, en forma de pastillas o de alimentos y bebidas modificados para reforzar sus constituyentes protectores.

Además, para conseguir su máxima eficacia, los productos quimiopreventivos deben emplearse en un marco amplio de medidas destinadas a evitar la formación de tumores. Lo mismo que acontece con los programas de prevención de enfermedades cardiovasculares, los dirigidos a evitar el cáncer comprenderían, no sólo la evaluación detallada del riesgo a que se halla expuesto cada paciente, sino también las recomendaciones de cambios en el estilo de vida. Para muchos expertos, estos programas se contarían a la larga entre las formas más eficaces de reducir la mortalidad por cáncer.

Hortalizas vitales

El alimento es la fuente de algunos de los compuestos quimiopreventivos más prometedores. Frutas y verduras reducen el riesgo de cáncer, pero no es fácil acotar los efectos de cada componente nutritivo. Pese a ello, la investigación de las sustancias fitoquímicas, iniciada por Lee W. Wattenberg en la Universidad de Minnesota, ha permitido identificar

muchos agentes que protegen contra el cáncer en los estudios de laboratorio. Citaremos, a modo de muestra, las vitaminas (A y sus análogos, C y E) y compuestos sin valor nutritivo, como los indoles, los isotiocianatos, las ditioltionas y los compuestos organoazufrados.

Las ditioltionas, por ejemplo, son potenciales agentes de prevención que se encuentran en el brécol, la coliflor, el repollo y otras crucíferas. Se ha demostrado que el Oltipraz, una ditioltiona sintética, inhibe el desarrollo de los tumores de pulmón, colon, glándulas mamarias y vejiga en animales de laboratorio. A imagen de otras sustancias beneficiosas, el Oltipraz impide la carcinogénesis, y lo hace de más de una forma. Así, activa las enzimas hepáticas que detoxifican los carcinógenos presentes en el torrente sanguíneo. Este efecto podría guardar relación con la actividad de las ditioltionas naturales de las crucíferas, las cuales, junto con otras ditioltionas, se cree que activan las enzimas responsables de la producción de los plaguicidas naturales encargados de proteger a la planta contra la agresión de los insectos, si no matarlos.

Muchos productos químicos de origen vegetal han mostrado su potencia quimiopreventiva en los ensayos de laboratorio. Se supone también que el sulforafano, un isotiocianato, activa las enzimas detoxificadoras del hígado. Extraído del brécol, el sulforafano es una de las sustancias químicas responsables del sabor acre de las crucíferas crudas. En ratas, bloquea la formación de tumores mamarios inducidos por medios químicos. Si se añade soja a la dieta del roedor cae, asimismo, la incidencia de tumores mamarios. La genisteína, un compuesto presente en la soja, puede ser una de las sustancias valedoras de tal protección. Parece que impide el cáncer a través de múltiples mecanismos, entre ellos la inhibición de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos, esenciales para el crecimiento y propagación de los tumores).

Los extractos de té han mostrado sus efectos quimioprotectores en ensayos con animales de laboratorio. Según se cree, el principal agente quimiopreventivo de dichos extractos es el galato epigalocatequina, un antioxidante que constituye en torno al 50 por ciento de la materia sólida del té verde para infusión. Otros estudios de laboratorio, realizados en la Fundación Americana de Sanidad de Valhalla, atribuyen al té negro virtudes similares.

Ensayos sorprendentes

Los oncólogos han sometido a prueba centenares de compuestos vegetales para ir confeccionando un elenco de productos quimiopreventivos como los mencionados. En su trabajo, analizan sistemática y concienzudamente los infinitos datos que les suministran los experimentos de laboratorio y los estudios epidemiológicos, al objeto de discriminar las sustancias que ofrecen mayores posibilidades preventivas para el hombre. Algunas, todavía muy pocas, han pasado ya a la siguiente etapa de la evaluación: la de ensayo clínico en humanos. Y algunos de esos ensayos han llegado a resultados verdaderamente sorprendentes.

En 1985 se iniciaron dos grandes ensayos quimiopreventivos a largo plazo, financiados por el norteamericano Instituto Nacional del Cáncer: "el estudio de prevención del cáncer

Algunos ensayos clínicos de quimioprevención

Se ha sometido a prueba la eficacia de diversos fármacos, vitaminas y suplementos minerales en amortiguar el riesgo de cáncer en poblaciones proclives. Algunos de estos protocolos de quimioprevención presentan un perfil prometedor, en tanto que otros no reportan ningún beneficio manifiesto, cuando no resultan claramente perjudiciales. Reseñamos a continuación algunos ensayos, en curso o concluidos ya, auspiciados por el norteamericano Instituto Nacional del Cáncer.

Estudio de prevención del cáncer de pulmón con alfa-tocoferol y beta-caroteno (ATBC)

La administración de una dosis oral diaria de alfa-tocoferol (vitamina E), de beta-caroteno o de ambos, ¿reduciría los índices de cáncer de pulmón o de otros tumores en fumadores varones?

Muestra: 29.133 varones fumadores en un intervalo de cinco a ocho años (desde 1985)

Resultados: ▲ incremento del cáncer de pulmón en un 18 por ciento en el grupo que tomaba beta-caroteno
▼ Disminución del cáncer de próstata en un 34 por ciento en el grupo que recibía vitamina E
● Disminución pequeña, aunque significativa, del cáncer colorrectal en el grupo de vitamina E

Ensayo de la eficacia de la isotretinoína

Una dosis oral diaria del retinoide isotretinoína, ¿reduciría los índices de tumores secundarios en las personas en situación de alto riesgo y sometidas ya a tratamiento de cáncer de cabeza y cuello?

Muestra: 100 personas de alto riesgo, sin cáncer, durante un año (desde 1983)

Resultados: ▼ disminución de los tumores secundarios en un 83 por ciento

Ensayo de la población general de Linxian

La administración de dosis orales diarias de cuatro combinaciones de vitaminas y minerales, ¿reducirían los índices de cáncer esofágico y de estómago en personas de alto riesgo en China?

Muestra: 29.584 personas durante seis años (desde 1985)

Resultados: ▼ reducción en un 21 por ciento de las muertes por cáncer de estómago entre las personas que tomaron beta-caroteno, vitamina E y selenio. Continúan abiertos los trabajos de seguimiento

Ensayo de prevención del cáncer de mama (EPCM)

Dosis orales diarias del fármaco tamoxifeno, ¿reducirían los índices de cáncer de mama en mujeres en situación de alto riesgo o mayores de 35 años?

Muestra: 16.000 mujeres durante cinco años (desde 1992)

Resultados: ● El estudio está en marcha; no se dispone todavía de datos concluyentes

PETER GREENWALD ha venido dirigiendo la división de prevención y control del cáncer del norteamericano Instituto Nacional del Cáncer desde su creación en 1981.

de pulmón con alfa-tocoferol y betacaroteno (ATBC)”, llevado a cabo entre sujetos y científicos finlandeses, y “el ensayo sobre la eficacia del beta-caroteno y el retinol”. En ambos trabajos, decenas de miles de personas en situación de riesgo de padecer cáncer de pulmón recibieron durante varios años dosis diarias de beta-caroteno con vitamina E (alfatocoferol) —en el primer estudio— o con vitamina A (retinol), en el segundo. La hipótesis que sustentaba el planteamiento de tales estudios, a saber, que la administración de los nutrientes protegería contra el cáncer de pulmón, estaba sólidamente fundamentada en datos epidemiológicos que vinculaban la reducción del riesgo de cáncer con los niveles de betacaroteno medidos en la dieta.

En cambio, el porcentaje de cáncer pulmonar en los fumadores que tomaron beta-caroteno aumentó ligeramente en los dos ensayos. Aunque no hay una razón directa que explique tal incremento, parece probable que sean otras sustancias distintas de los beta-carotenos las responsables de los efectos protectores de verduras y frutas. En un estudio a largo plazo realizado entre 22.000 médicos estadounidenses no pudo llegarse a determinar que la ingesta de betacarotenos provocara efecto alguno, positivo o negativo, a reseñar.

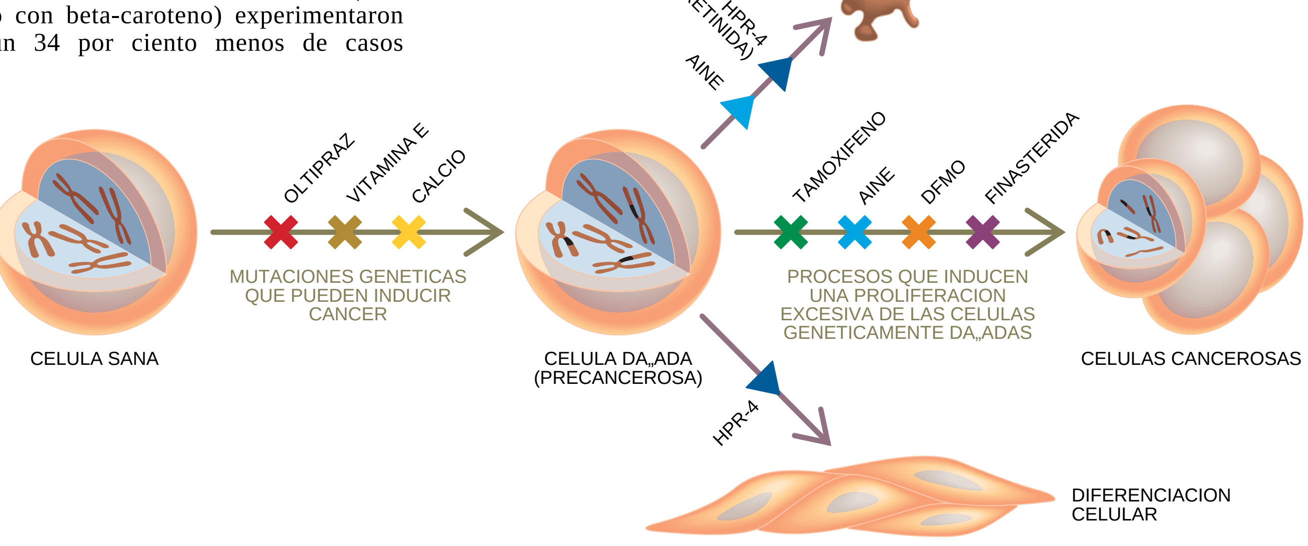
En el ensayo ATBC llamó la atención un fenómeno: los varones que recibieron dosis de vitamina E (sola o con beta-caroteno) experimentaron un 34 por ciento menos de casos de cáncer de próstata y un 16 por ciento menos de casos de cáncer de colon y rectal que sus colegas, en tanto que sus índices de cáncer de pulmón no se vieron afectados. Se trata, empero, de una observación que no se ha confirmado; además, el estudio ATBC no se diseñó para examinar este tipo de correlaciones. El descenso aparente de los cánceres de próstata, de colon y recto podría ser consecuencia de la dosis de vitamina E o una simple casualidad. De lo que se desprende que se requieren más ensayos para explorar tan seductora vinculación. Los resultados de los dos estudios llevados a cabo con el beta-caroteno ilustran la importancia de los ensayos humanos, no sólo para comprobar las hipótesis establecidas sobre la quimioprevención, sino también para idear otras nuevas.

Tratamientos preventivos prometedores

Las vitaminas y los compuestos derivados de los alimentos constituyen el centro de atención de buena parte de la investigación quimiopreventiva. Pero hay más. Es probable que algunos fármacos aplicados ahora en terapia resulten también idóneos en el ámbito de la prevención. Nos referimos, por ejemplo, al tamoxifeno, empleado en medicación antiestrogénica y que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama. Sintetizado en 1966 en el marco de la investigación del control de la natalidad, se cree que el tamoxifeno frustra el desarrollo de cáncer bloqueando los receptores estrogénicos que, cuando están ocupados, estimulan la proliferación celular.

Un grupo de médicos y científicos de Pittsburgh en colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer han acometido un trabajo, a diez años vista, sobre el interés preventivo del tamoxifeno en mujeres sanas con alto riesgo de cáncer de mama. La muestra abarca varios millares de mujeres. En estudios anteriores llevados a cabo entre quienes habían sufrido realmente la patología, el tamoxifeno redujo en un 40 por ciento la incidencia de nuevos tumores en la mama no afectada. El guarismo constituye una razón más que suficiente para investigar el tamoxifeno como agente preventivo. Sin embargo, aunque no cabe duda del beneficio que representa para las pacientes con cáncer, el fármaco tiene efectos colaterales, los más graves de los cuales son el mayor riesgo de desarrollar un cáncer de útero y de que se formen

LA PROGRESION DEL CANCER puede evitarse de dos maneras básicas. Se propone que algunos suplementos quimiopreventivos, representados por X coloreadas en este diagrama, interrumpan la progresión, antes o después de que las mutaciones genéticas lleven a una célula al estado precanceroso. El otro enfoque depende de agentes (*mostrados por triángulos coloreados*) que desvíen la progresión hacia un efecto benigno, como la muerte o diferenciación de las células precancerosas (diferenciación que guíe las células afectadas de nuevo a su estado normal, no canceroso).



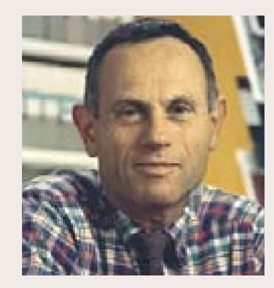
coágulos. Ante tales peligros, algunos han puesto en tela de juicio el uso preventivo del tamoxifeno entre las mujeres sanas.

No obstante, los resultados de un ensayo preventivo del tamoxifeno a gran escala podrían facilitar la síntesis de una segunda generación de fármacos antiestrogénicos con mayor potencia y menores riesgos que los asociados a ese compuesto.

Otras sustancias sometidas a prueba en estudios terapéuticos han sido los retinoides. Estos derivados de la vitamina A pueden demorar o impedir el desarrollo de cánceres epiteliales, en particular los de cabeza y cuello. Es probable que los retinoides actúen fomentando la maduración y la especialización celulares, procesos que obligan a las células a abandonar la proliferación.

A lo largo de los últimos diez años, investigadores del Centro M. D. Anderson de Investigaciones Oncológicas de Houston han llevado a cabo una serie exhaustiva de ensayos quimiopreventivos mediante isotretinoína, un retinoide sintético. En parte debido a la toxicidad del compuesto, estos ensayos se han limitado a individuos de alto riesgo: grandes fumadores o bebedores que presentan o han tenido tumores de cabeza o cuello y cuyas posibilidades de tumoraciones ulteriores son, por consiguiente, bastante elevadas. Para estas personas, los beneficios potenciales de la quimioprevención superan claramente las desventajas conocidas.

En favor de la prevención



MICHAEL B. SPORN defiende la intervención temprana.

Michael B. Sporn, profesor de farmacología de Darmouth, ha denunciado con insistencia que la "obsesión" de los oncólogos por curar la enfermedad ya declarada ha impedido reflexionar sobre las posibilidades de la prevención. Como las enfermedades cardiacas, el cáncer es la culminación de años de enfermedad insidiosa. Nunca es demasiado pronto para intervenir (pero a menudo es demasiado tarde). "La idea de que alguien con cáncer estaba sano hasta que el médico le dice que tiene una lesión invasora es una necedad", afirma Sporn. "Pero nadie de la comunidad oncológica mueve un dedo por cambiar tal planteamiento, salvo los contados defensores de la quimioprevención."

Sporn se inscribe en esa minoría dispuesta a pergeñar sustancias que bloqueen el nacimiento del cáncer. Dirigió el laboratorio de quimioprevención del Instituto Nacional del Cáncer desde su creación, en 1978, hasta 1995, cuando se trasladó a la facultad de Dartmouth. Realizó estudios de laboratorio con los retinoides, análogos de la vitamina A que pueden inhibir el desarrollo tumoral. Respaldado por el éxito de las estrategias de intervención cardiovascular en la disminución del número de fallecimientos por enfermedades cardíacas, lleva tiempo clamando por una revisión de las prioridades de la investigación sobre el cáncer que haga hincapié en los comienzos de la enfermedad. El resultado ideal, especula, sería uno o varios agentes quimiopreventivos no tóxicos y de bajo coste que podrían suministrarse universalmente, como el fluoruro en el agua potable: píldoras fáciles de tragar.

—Karen Wright

Ensayos en perspectiva

Durante el próximo decenio, numerosos ensayos de potenciales agentes químicos destinados a la prevención del cáncer nos permitirán ahondar en el conocimiento de los mecanismos y de virtualidades prácticas de esa estrategia. A modo de botón de muestra, citemos lo que está ocurriendo con la difluorometilornitina (DFMO). Se está ensayando este compuesto sintético en grupos de 40 y 120 personas para la prevención del cáncer de mama, cuello uterino, próstata, vejiga, colon y piel. El DFMO se opone a la acción de la ornitina descarboxilasa, una enzima esencial para la proliferación celular.

Traigamos también a colación los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se incluyen la aspirina y el ibuprofeno. Son medicamentos que inhiben, tal parece, la misma descarboxilasa; se están estudiando también en pequeños ensayos quimiopreventivos para el cáncer de colon. En general, estos antiinflamatorios protegen contra el cáncer al organismo de múltiples maneras, no sólo a través de la inhibición de la proliferación celular. Pero el uso prolongado de los AINE puede causar efectos colaterales gastrointestinales, como hemorragia o úlceras.

El "patrón de oro" de los ensayos quimiopreventivos continúa siendo un estudio prospectivo en el que se siga la evolución de la enfermedad en individuos sometidos a una amenaza grave y su desenvolvimiento en la población general. En esa línea de investigación, el agente experimental deberá, seguramente, administrarse durante muchos años, después de los cuales se precisarán otros tantos para hacer una valoración cabal de los efectos. En uno de esos ensayos en curso se está examinando la capacidad de la finasterida para evitar el cáncer de próstata. La finasterida, que se usa ya para tratar el aumento de tamaño benigno de la próstata, inhibe la conversión, en dicha glándula, de la testosterona en un andrógeno más potente, que, según se cree, promueve el cáncer. En el ensayo de prevención del cáncer de próstata, se administrará a diario, durante siete años, finasterida o un placebo a 18.000 varones; el seguimiento podría tardar un decenio o más.

Con el fin de acelerar los resultados de los ensayos prospectivos con agentes químicos destinados a evitar el cáncer, se ha pensado que los biomarcadores podrían ser indicadores sustitutivos del éxito de un compuesto. Los biomarcadores son manifestaciones fisiológicas de los cambios que pueden ocurrir en el camino hacia el cáncer; si una medida que se tome reduce la presencia de estos signos en una población, lo más probable es que el agente rebaje también la incidencia de cáncer. A este respecto, los ensayos en curso sobre agentes quimiopreventivos del cáncer de colon determinarán la eficacia del calcio, los AINE y otros compuestos a partir de la incidencia de pólipos intestinales (precursores benignos del cáncer de colon) y no a partir de la incidencia del propio cáncer. Otros biomarcadores sometidos a investigación son las mutaciones genéticas específicas, los cambios operados en los niveles y la morfología de ciertas proteínas en suero sanguíneo y en orina, así como las alteraciones

anatomopatológicas de los tejidos (lesiones precancerosas).

Los biomarcadores podrían también facilitar la tarea del médico que debe sopesar el riesgo de cáncer en un paciente; estamos aludiendo a algo parecido al uso rutinario que hace de los niveles de lípidos en sangre para conocer el riesgo de cardiopatías. Esos controles habrán de constituir una parte integrante de los programas de quimioprevención del futuro.

Con toda esa información disponible, el médico podría diseñar una estrategia personalizada de quimioprevención para cada paciente en particular, que abortara el proceso carcinogenético mucho antes de que se transformara en enfermedad insidiosa. El interés de esas medidas crecerá a medida que se vayan descubriendo nuevos agentes y conforme los ensayos clínicos vayan arrojando luz sobre sus efectos en los humanos. Con el progreso de tales investigaciones y de nuestro conocimiento del cáncer, la quimioprevención desempeñará un importante papel en la reducción de la incidencia de los tumores, así como del número de muertes que suman cada año.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

POTENTIAL ROLE OF TAMOXIFEN IN PREVENTION OF BREAST CANCER. S. G. Nayfield, J. E. Karp, L. G. Ford. A. Dorr y B. S. Kramer en *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, n.º 20, páginas 1450-1459; 16 de octubre de 1991.

NATURAL HISTORY OF INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN HUMANS WITH IMPLICATIONS FOR CANCER CHEMOPREVENTIVE STRATEGY. C. W. Boone, G. J. Kelloff y V. E. Steele en *Cancer Research*, vol. 52, n.º 7, págs. 1651-1659; 1 de abril de 1992.

EVALUATION OF CHEMOPREVENTIVE AGENTS AGAINST BREAST CANCER AND PROPOSED STRATEGIES FOR FUTURE CLINICAL INTERVENTION TRIALS. K. El-Bayoumy en *Carcinogenesis*, vol. 15, n.º 11, páginas 2395-2420; noviembre 1994.

APROACHES TO THE DEVELOPMENT AND MARKETING APPROVAL OF DRUGS THAT PREVENT CANCER. G. J. Kelloff y cols. En *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 4, n.º 1, págs. 1-10; enero 1995.

CHEMOPREVENTION. P. Greenwald, G. Kelloff, C. Burch-Whitman y B. S. Kramer en *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 45, n.º 1, páginas 31-49; enero de 1995.

¿Constituye un riesgo la terapia de sustitución hormonal?



Gracias a los avances que se suceden en higiene, sanidad y medicina públicas, la mujer occidental será posmenopáusica un tercio de su vida. Llegará, pues, el momento en que tome una decisión sobre la terapia de sustitución hormonal. Por los años sesenta, los médicos comenzaron a prescribir un régimen de estrógenos a corto plazo para controlar los síntomas menopáusicos (sofocos y sequedad vaginal). Pero con el tiempo se observó que el consumo prolongado de estrógenos reducía la tasa de enfermedad y la muerte por cardiopatía y pérdida ósea (osteoporosis). Estos potenciales beneficios, sin embargo, hallan su reverso en un posible aumento del riesgo de cáncer, en especial, el de mama y el de útero.

El miedo que provoca en la mujer el cáncer de mama, el tumor más común entre las pacientes occidentales, es justamente la razón del debate sobre la sustitución hormonal. Ahora bien, al sopesar riesgos y ventajas debemos recordar que las enfermedades cardiacas constituyen la primera causa de muerte entre las mujeres occidentales.

¿Qué sabemos del efecto de la terapia de sustitución hormonal sobre la cardiopatía, la osteoporosis y el cáncer? La investigación realizada nos dice que el uso de estrógeno durante varios años reduce el riesgo de cardiopatías hasta en un 50 por ciento (un hallazgo crucial a la vista de la incidencia de enfermedades coronarias entre las mujeres). La terapéutica hormonal prolongada previene, así parece, las fracturas óseas derivadas de la osteoporosis. Las fracturas de cadera pueden destruir la vitalidad, reducir la calidad de vida y llevar a la muerte. El uso continuo de estrógeno parece reducir las fracturas de cadera en un 30-40 %; son menos también las fracturas de otras zonas del organismo. Hay datos provisionales que atribuyen a la terapia cierta protección contra la enfermedad de Alzheimer. Y está demostrada su eficacia en la preservación de la función del sistema genitourinario y en la prevención de la atrofia hística.

Casi todos los estudios demuestran que el mayor beneficio de la sustitución estrogénica se obtiene con el consumo continuo iniciado poco después de la menopausia. En particular, los efectos óseo-protectores disminuyen rápidamente a los pocos años de interrumpir la medicación. Pero esta exigencia de uso prolongado suscita el temor de que la sustitución estrogénica pudiera estar ligada también al desarrollo de dos cánceres que guardan una vinculación hormonal, el de útero y el de mama.

Hay pruebas inequívocas del aumento del riesgo de cáncer de útero asociado a la terapia estrogénica: un porcentaje hasta seis veces superior en las tratadas que en las mujeres que no toman estrógenos. El cáncer de útero, sin embargo, suele diagnosticarse pronto, lo que evita muchas muertes.

El miedo al cáncer de mama es el que alimenta el debate sobre la sustitución hormonal.

Más aún. La adición de progestina, otra hormona, rebaja notablemente la posibilidad de aparición del cáncer uterino. La observación de ese fenómeno explica el motivo de la prescripción frecuente de una combinación de estrógeno y progestina para mantener los beneficios cardíacos y óseos del estrógeno sin aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de útero.

¿Qué ocurre con los efectos de la sustitución hormonal sobre el cáncer de mama? La tesis de que el cáncer de mama tiene en parte un origen endocrino viene avalada por estudios epidemiológicos. Pero no está demostrada la conexión entre este tipo de cáncer y la terapia de sustitución. Los trabajos de investigación han producido resultados ambiguos. Tomados en su conjunto, señalan que un tratamiento estrogénico inferior a cinco años de tratamiento estrogénico no promueve cáncer de mama. Algunos estudios muestran, sin embargo, que el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer aumenta un 15-40 % después de largos tratamientos de sustitución estrogénica, con o sin progestina. Por tanto, la sustitución prolongada, que tiene efectos óptimos sobre las cardiopatías y la osteoporosis, podría muy bien estar ligada a un pequeño aumento de la incidencia del cáncer de mama.

No suele apenas hablarse de que la terapia de sustitución hormonal ofrece cierta protección contra otra neoplasia maligna mortal, el cáncer de colon. Según los resultados de varios estudios, las mujeres que siguen un tratamiento de sustitución hormonal tienen la mitad de posibilidades de morir de cáncer de colon que las mujeres que no toman hormonas.

Dada la incertidumbre que rodea a los resultados exactos de la terapia de sustitución, el norteamericano Instituto Nacional de la Salud ha puesto en marcha un ensayo clínico de 15 años de duración en el que intervienen mujeres posmenopáusicas. Ese programa de investigación analizará todos los efectos clínicos de la terapia de sustitución hormonal. Mujeres que hayan sido sometidas a una histerectomía y que, por tanto, no corran peligro de cáncer de útero serán asignadas de forma aleatoria a uno de dos grupos, uno en el que se administrará estrógeno a diario y otro en el que se usará un placebo; las que conserven el útero intacto serán asignadas a un tratamiento diario con estrógeno más progestina o recibirán un placebo. No tendremos resultados de esa iniciativa estadounidense hasta principios del siglo que viene.

Mientras esa prueba sigue su curso, las mujeres harán bien en orientarse por sus propias inquietudes y sus historias sanitarias, así como por el impacto relativo de la cardiopatía, la osteoporosis y los cánceres de mama, colon y útero sobre la salud femenina general. Los médicos deben aconsejar otras formas de minimizar las enfermedades cardíacas y la osteoporosis a las mujeres que opten por no tomar hormonas.

NANCY E. DAVIDSON, de la Universidad Johns Hopkins.

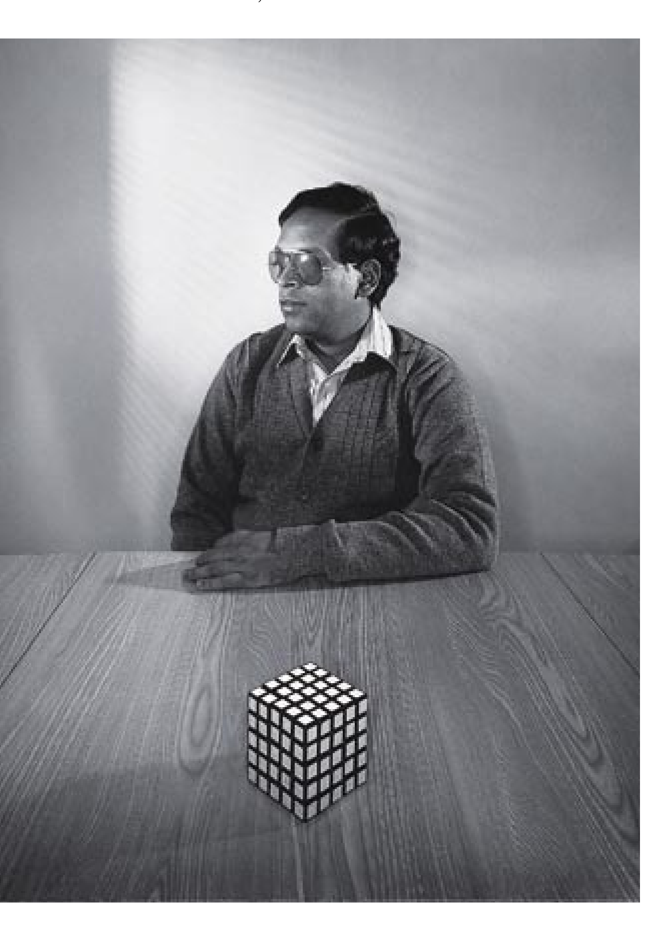
Perfiles

W. Wayt Gibbs

T. V. Raman: *Ver a través del habla*

T.V. Raman quiere enseñarme qué es lo que ha hecho por las noches y en los fines de semana, cuando le deja su trabajo de informático en Adobe Systems. Acudo interesado a su apartamento de Mountain View (California), para verlo en acción. Nos sentamos en su sobria sala de estar: por toda decoración, un aparato de gimnasia, un cubo de Rubik de cinco por cinco con marcas Braille a medio resolver y una reproducción enmarcada de una jauría de lobos. Raman enciende su ordenador portátil. El aparato se despierta con lo que me suena a una parrafada de lenguaje alienígena, parecido a lo que se oye al acelerar un disco compacto. Raman sonríe: para este ingeniero invidente, ése es el agradable sonido de la puesta en marcha. "Me he acostumbrado a que hable muy, muy rápido. Me resulta más eficaz", dice, con la risa entre los dientes, reduciendo la velocidad de pronunciación a la mitad para que yo pueda seguirla. La jerigonza se convierte en un inglés robótico y afectado, una voz que me recuerda a la del famoso físico Stephen W. Hawking, que usa el mismo tipo de sintetizador.

Busca a tientas, entre los cojines del sillón, el hilo telefónico, conecta el módem y marca el número de su estación de trabajo en Adobe. Los movimientos de las manos sobre el teclado de este inmigrante de 31 años venido de Pune (India) recuerdan las de un virtuoso del piano. Cada pulsación se traduce en un claro sonido a medida que su sintetizador entona una cacofonía de letras, palabras, acordes. Cuando el ordenador le plantea una pregunta o le hace una sugerencia, suena un cencerro. El programa para navegar por la Red arranca al son de la tocata y fuga de Bach. En un par de minutos, Raman hojea las últimas noticias de la CNN y repasa el valor de las acciones más destacadas del *Wall Street Journal*. Su expresión delata pasión por esa técnica.



Sin el trabajo de Raman sería tedioso para los invidentes —si no imposible— hacer esas cosas con un ordenador. Los programas que él escribe permiten que los ciegos lean artículos matemáticos y científicos, naveguen por la Internet y escriban sus propios programas casi con la misma eficacia que los videntes.

El recorrido de Pune a Montain View no le debió de ser fácil. Un glaucoma le hizo perder gradualmente la visión durante la niñez. "A la edad de 14 años, ya no podía ver nada", afirma sin signo alguno de amargura. El pequeño de seis hermanos, T.V. Raman (sus iniciales corresponden a su patria chica y al nombre de su padre) nació en el seno de una familia de clase media. Pronto demostró inclinación por las matemáticas. Se licenció en la Universidad de Pune, y luego fue el primer invidente que solicitó la admisión en un programa de matemáticas e informática en el Instituto Indio de Tecnología. "Convencí al decano de que permitiera a los estudiantes cumplir el servicio social leyéndome la pizarra", cuenta Raman.

En la Universidad de Cornell, donde hizo su doctorado, Raman obtuvo su primer sintetizador de voz, junto con el programa más avanzado entonces disponible para leer la pantalla: simplemente vocalizaba el texto del monitor. "Imagínese trabajar con una pantalla de una línea con 40 caracteres, en vez de una preciosa pantalla de 60 líneas. Con eso es con lo que tienes que lidiar cuando usas una interfaz que habla", dice animadamente. Peor que el tedio era el hecho de que el dispositivo volvía ininteligibles muchos de los textos matemáticos que Raman tenía que leer. "La mayoría de esos artículos estaban escritos en LaTeX [una notación utilizada para transcribir textos que contienen ecuaciones y símbolos]. Cuando el programa se encontraba con el código de una ecuación, soltaba "barra hacia atrás barra hacia atrás equis acento circunflejo no se qué". Ridículo. Así que decidí escribir un pequeño añadido que me leyera el LaTeX con más delicadeza."

Mukkai S. Krishnamoorthy, profesor de informática del Instituto Politécnico de Rensselaer, pasaba por entonces un año sabático en Cornell. "Raman estaba trabajando en un tema de tesis muy ambicioso", recuerda. "Quería diseñar un perro lazarillo robótico que se orientara gracias al Sistema de Posicionamiento Global. Pero avanzaba muy despacio, de modo que le sugerí que se concentrara en mejorar la capacidad de lectura de los ordenadores."

Raman siguió el consejo, así como un ingenioso enfoque que le sugirió David Gries: construyó un lenguaje de programación de alto nivel que puede controlar la manera en que el sintetizador pronuncia ciertas frases y expresiones matemáticas. Añadió después un sistema que acepta un archivo en formato LaTeX, lo analiza y lo lee en voz alta. Diseñó su programa para transcribir la estructura visual y el estilo del texto en inflexiones de voz intuitivas. La cursiva se pronun-

cia más fuerte que el texto normal. Los títulos de los capítulos se leerán con voz de barítono, y las notas a pie de página, con voz de soprano. Una nota musical puede marcar el comienzo de cada uno de los artículos de una lista.

Raman llamó AsTeR a su sistema, oficialmente acrónimo de Sistema Auditivo para Lecturas Técnicas, pero en realidad en honor a su fiel y vivaracha perra negra, una labrador. La potencia de AsTeR reside en su capacidad de examinar rápidamente un material complicado. Mientras que uno puede hojear un libro, encontrar una página interesante, captar las tablas, fracciones e integrales de un vistazo, lo frustrante del sonido es que es lineal. Pero no tiene por qué ser unidimensional. "Si alguien pone las noticias de la CNN en la habitación de al lado, se sabe enseguida cuándo dan el resumen de la bolsa: ponen una música de fondo característica", señala Raman. AsTeR usa técnicas similares para que el oyente pueda saber siempre dónde se encuentra. También permite al usuario interrumpir el monólogo y pasar a otra sección.

Las expresiones matemáticas complejas pueden resultar ambiguas o larguísimas. AsTeR lo consigue mediante algunos trucos auditivos. Para leer en voz alta

$$\int_1^\infty e^{x^{2-x}-1}dx$$

el programa usa una voz sucesivamente más aguda, en vez de una rebuscada descripción, que da una idea de los exponentes concatenados. Al leer tablas o matrices, puede graduar el sonido de izquierda a derecha para dar una idea de la posición de cada valor. Y lo que es más importante, puede crear todos sus efectos sonoros a partir de un documento LaTeX sin modificaciones, escrito por un autor que nunca haya oído hablar de AsTeR, y los usuarios pueden personalizar los efectos auditivos. Resultaba casi de rigor transcribir la tesis de Raman a cinta magnetofónica usando AsTeR, lo que constituyó una de las primeras grabaciones completamente sintetizadas.

Aunque AsTeR le ayudó a leer y escribir artículos técnicos, no le simplificó las funciones más pedestres de su ordenador. La necesidad de una mejor interfaz sonora se hizo más acuciante cuando Raman dejó Cornell y fue contratado en el Laboratorio de Investigación de Digital Equipment en Cambridge. "Un colega, Dave Wecker, me animó a aplicar los principios de AsTeR a una interfaz de ordenador mucho más general", explica. "Ahora bien, aunque el programa pueda saber qué hay en la pantalla, la pantalla no es simplemente un párrafo de texto, sino una complicada presentación con títulos y barras de desplazamiento y menús y mensajes que aparecen y cursores que van de aquí para allá. La cantidad de información es enorme."

Finalmente me di cuenta de que este enfoque me podía ayudar un montón

"Supuse que en poco tiempo podría realizar un añadido a Emacs [una interfaz de texto para sistemas UNIX] que funcionara en mi portátil. Al cabo de pocos días, tenía una primera versión que no hacía casi nada: se limitaba a leer la línea siguiente al cursor. Pero luego compilé una extensión para el calendario, y por fin me di cuenta de que este enfoque me podía ayudar un montón".

Para demostrarlo, toma su portátil. Aster (la perra) apoya su cabeza en mi regazo, y Raman le rasca la espalda al tiempo que hace aparecer el calendario. "Bueno", dice, moviendo el cursor hacia el principio de una semana, "un lector de pantalla interpreta así el calendario". La voz empieza a leer los números en la fila de casillas: "Ocho, nueve, diez, once, ..." Raman lo detiene, burlándose de lo estúpido que es. "Inútil. Una manera mucho más natural de presentar la misma información es ésta." Otra tecla, y el ordenador entona lo que se encuentra en la posición del cursor tal como le han enseñado: "Miércoles, uno de mayo de 1996."

"Fíjese que el texto de lo que se dice no aparece en la pantalla", explica. "De hecho, el programa no se sirvió para nada de lo que había en la pantalla." Raman ha sacado partido a una manera de modificar el comportamiento de los programas sin cambiar los programas mismos. "Emacs permite 'recomendar' a una función que ejecute un código adicional una vez haya terminado. De modo que yo simplemente le solicito al calendario que pronuncie la fecha completa cada vez que coloco el cursor. Lo bueno del caso", dice, lleno de entusiasmo, "es que el que escribió el programa del calendario no tenía ni idea de que yo había hecho esto, y que cuando lanza una nueva versión, el añadido de sonido sigue funcionando. Es un parásito perfecto".

Poco a poco, añadió la posibilidad del habla a otros programas para Emacs, como algunos útiles que emplea para escribir y corregir sus programas. "Mucha gente del laboratorio empezamos a utilizar los útiles que él preconizaba", dice Wecker. "Para él eran una necesidad, pero para nosotros constituían también una mejora, porque permitían reducir las subrutinas, e incluso programas enteros, a sus líneas maestras." Raman adaptó su interfaz a un programa de dominio público para navegar por la Red, y distribuye gratuitamente Emacspeak a través de Internet.

Otros van tejiendo nuevos productos al hilo de sus invenciones. Krishnamoorthy construyó un prototipo de servicio a través de la Red que ejecuta AsTeR para aquellos que no pueden hacerlo funcionar. "Simplemente se copia el documento a leer en un formulario, y el servidor lo procesa y devuelve un archivo para el sintetizador de voz solicitado", explica el profesor.

Desde 1994, el Proyecto de Acceso a la Ciencia, dirigido por John Gardner, de la Universidad estatal de Oregón, ha continuado el desarrollo de AsTeR. "Raman fue un pionero del formateo audible", dice Gardner, que también es ciego. "El programa para navegar por la Red [con la adaptación de voz] es muchísimo mejor que cualquier otra cosa que yo pueda usar. Pero aún queda muchísimo por hacer." El grupo de Gardner acaba de lanzar una calculadora gráfica para invidentes; en su próxima versión utilizará el formateo audible. "Si podemos, dice, desarrollar un formateo audible para las matemáticas y la ciencia, lograremos hacerlo con lo que se nos ponga por delante."

Si eso comprende las aplicaciones más populares queda por comprobar. Raman no deja las cosas a la ventura. Trabaja con Adobe para incorporar el formateo audible a su popular formato de documento intercambiable. En Internet, parece estar en todas partes, contribuyendo con sus invenciones, explorando las fronteras de la tecnología y arguyendo convincentemente en pro de una normalización que asegure que el flujo de información se distribuya por igual.

De cerca

Jacques Ninio

Onirogramas



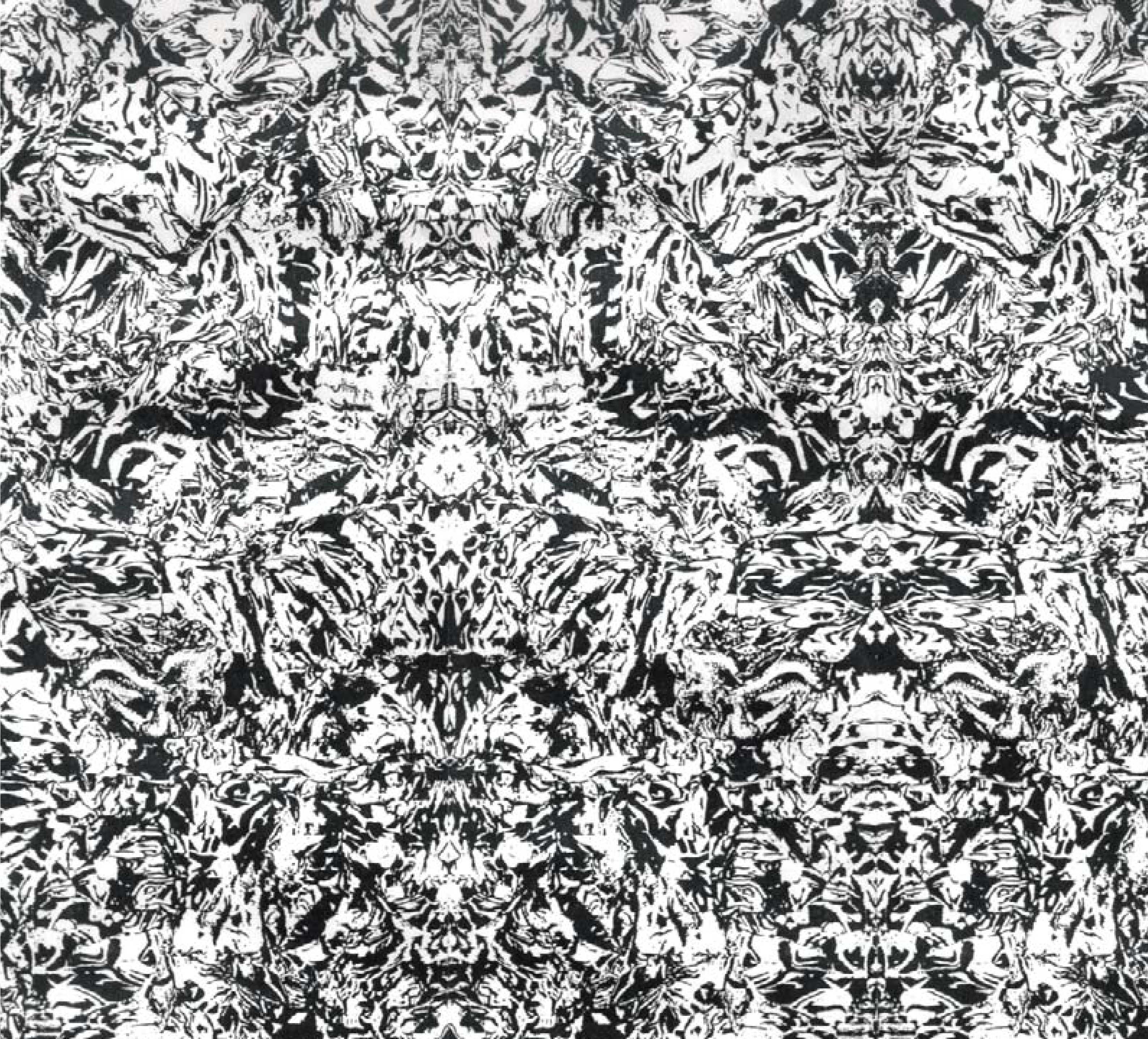
Algunos recortes de color en el fondo de un caleidoscopio engendran, por reflexión en dos espejos, una sorprendente variedad de motivos. Una gota de tinta, depositada en la doblez de una hoja de papel y extendida simétricamente, produce formas con las que los psicólogos, desde Rorschach, ponen a prueba la imaginación de sus clientes. La simetría bilateral abunda en connotaciones, sin duda porque es, en la naturaleza, la propia del reino animal.

Desde hace unos años construyo texturas, para las necesidades de la imagen en relieve, con una doble preocupación. La textura debe ser aleatoria, aunque sin monotonía, para que la mirada encuentre prontas referencias en ella. Debe ser visualmente rica, sin caer en lo figurativo, para no sugerir interpretaciones distintas de la emanada del relieve puro. Busco un punto de equilibrio similar análogo al de refunfuñar, ejercicio vocal en el que se desarrolla un discurso que parece ser cien por cien en nuestro idioma, pero que quizá no contiene ni una sola palabra de la lengua. Estas texturas abundan en formas escondidas, que la simetría nos revela.

En los ejemplos presentados aquí, se han simetrizado y adosado las bandas de textura. La simetría resulta de inmediato perceptible sobre los ejes; poco a poco, la organización se extiende por los bordes. Al girar la página 90 grados, la zona percibida como simétrica parece contraerse a uno y otro lado del eje, y uno intenta por el contrario organizar la textura sobre una mitad de banda, como en una vista panorámica. En la naturaleza, la simetría de eje horizontal señala una superficie de agua, y la interpretación se concentra sobre lo que se halla por encima del eje.

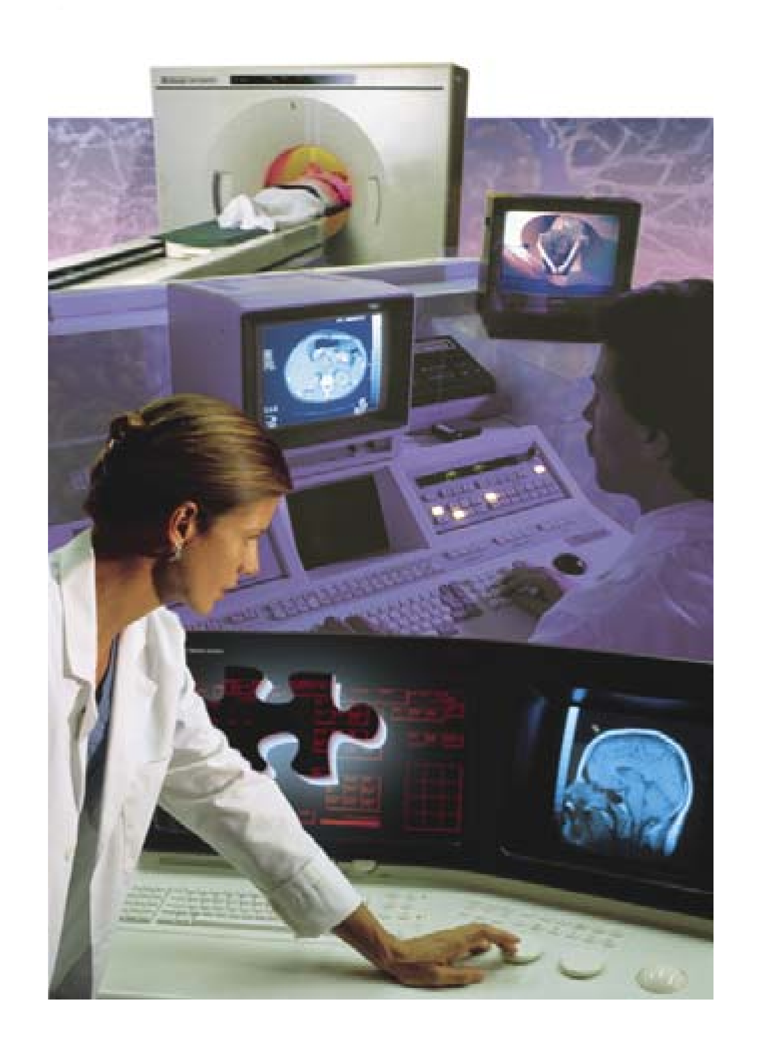
Las caras se obtienen fácilmente (con texturas manchadas, salpicadas) así como personajes de dibujos animados (con texturas de líneas gruesas y espaciadas). Se generan asimismo abundantes insectos y figuras “chinescas”. En estos dos onirogramas he procurado evitar tales figuras facilonas.

Las texturas se han confeccionado a mano, con tijeras, cola y fotocopiadora. Las variedades fueron mejorando con los meses, cruzándolas entre sí para dar especies nuevas. De lo que se trata es de producir una página entera que se organice visualmente sin recurrir a la simetría.



Con la llegada de nuevas técnicas podremos detectar el cáncer en fases precoces y actuar con energía para impedir su diseminación. Un mismo instrumental básico permite distinguir cuándo debe procederse de forma paliativa y cuándo se exige una intervención más agresiva.

Hacia una detección precoz



INDICE

Progresos en la detección del cáncer

Los ensayos para detectar la presencia de un tumor antes de que aparezcan los síntomas pueden salvar más vidas que los nuevos fármacos

David Sidransky

Una mujer acude a la consulta del médico tras haberse notado un bulto en un pecho. El médico palpa el bulto. Comienza una historia harto repetida. La biopsia solicitada confirma el diagnóstico: cáncer de mama. Se prescribe la cirugía y quizá radiaciones o quimioterapia. Este panorama suele terminar con pobres resultados, por la sencilla razón de que el tumor se ha descubierto sólo después de la aparición de los síntomas.

Muchas personas se han enterado de los síntomas precursores del cáncer a través de las normas de autoexamen que han editado distintas instituciones sanitarias. Mas, para cuando aparecen los síntomas —masa o bulto apreciable, dolor o hemorragia en un órgano—, muchos tumores han adquirido ya un tamaño significativo. A pesar de una cirugía a fondo para extirpar el tumor, muchos cánceres en estado avanzado son recurrentes o cursan con metástasis y pueden acarrear la muerte del paciente. Por el contrario, los tumores pequeños son menos capaces de extenderse y pueden erradicarse con mayor probabilidad.

Una reciente revolución en la biología molecular y nuestra comprensión de la genética del cáncer han contribuido al desarrollo de una serie de ensayos prometedores, tanto para evaluar el riesgo que se corre de contraer cáncer como para descubrir los tumores mientras su todavía exiguo desarrollo permite una extirpación quirúrgica eficaz. Además, otros ensayos pueden determinar la mejor forma de quimioterapia para un paciente dado o la probabilidad de que un cáncer pueda reaparecer tras su extirpación. En lugar de utilizar sondas invasoras, las pruebas pueden efectuarse con una muestra de orina o una gota de sangre. A pesar del persistente énfasis actual sobre los nuevos tratamientos para el cáncer por terapia génica, somos muchos los que creemos que una detección precoz y un mejor seguimiento salvarán a la mayoría de los pacientes de cáncer en los años venideros, al permitir que las terapias ya existentes se apliquen en el momento en que puedan resultar más eficaces.

Una herencia genética

Como ocurre en muchas otras enfermedades, la tendencia a contraer cierto cáncer puede ser hereditaria. Ciertas mutaciones en genes



específicos, transmitidos de padres a hijos, determinan una susceptibilidad a varios tipos de cáncer de mama y colon, melanomas y otros tipos de tumores menos frecuentes. En la actualidad se están poniendo a punto pruebas sencillas en sangre para cazar mutaciones en el ADN en los dos tipos conocidos de genes con susceptibilidad en el cáncer de mama (*BRCA1* y *BRCA2*). Estas pruebas ayudarán a evaluar el riesgo de un desarrollo precoz del cáncer de mama. Si una mujer porta esta mutación presenta una alta probabilidad, aunque no una certeza, de desarrollar cáncer de mama, ordinariamente antes de los 40 años.

E inversamente, si una mujer no es portadora de la mutación, su riesgo de desarrollar cáncer de mama no es mayor que el de la población general (aproximadamente una de cada 8 mujeres contraerá la enfermedad a lo largo de su vida). Los nuevos ensayos permitirán a los médicos seguir de cerca a los miembros de las familias genéticamente susceptibles. Mediante la mamografía y otras técnicas de examen tradicionales se pueden detectar tumores precoces. Ahora bien, como se cree que sólo una pequeña proporción de cánceres son hereditarios —alrededor del 10 por ciento de todos los casos—, estos ensayos sólo pueden tener valor en las familias de alto riesgo. Además de para el cáncer de mama, podrán emplearse otros ensayos genéticos que determinen la propensión hacia otros tipos de cáncer; de colon, por ejemplo.

La capacidad de determinar el riesgo de cáncer de una persona, décadas antes de la manifestación de la enfermedad, suscita un conjunto de cuestiones sociales e incluso psicológicas. Los legisladores han comenzado ya a dictar leyes para impedir que las compañías de seguros discriminen a los portadores de ciertas mutaciones génicas. El conocimiento de la herencia genética puede también suponer para algunas personas un peso psicológico terrible que puede extenderse a toda su familia. Incluso los miembros de la familia que no son portadores de la mutación deben enfrentarse a sentimientos de culpabilidad relacionados con la situación.

Además de los problemas sociales, deben sopesarse diversos obstáculos técnicos antes de que estos ensayos se apliquen de forma generalizada. A pesar de los importantes avances conseguidos en las técnicas genéticas, la capacidad de diseñar pruebas fiables que detecten mutaciones relacionadas con el cáncer sigue constituyendo un reto. Pueden escaparse ciertos casos si en una prueba no se descubren todas las mutaciones que pueden desembocar en una tumoración maligna. No sólo ha de ser precisa la prueba; debe contribuir a mejorar las tasas de supervivencia. Algunos críticos de las pruebas de susceptibilidad sostienen que el seguimiento intensivo que se hace tras una prueba positiva —una batería rutinaria de mamogramas, por ejemplo— puede impedir que los tumores se detecten con la suficiente precocidad como para mejorar las posibilidades de recuperación de la paciente. Sin embargo, ciertos datos de algunos estudios de familias con alto riesgo de contraer cáncer de colon sugieren que una vigilancia estrecha, una medicación con agentes químicos que impiden el cáncer y, en algunos casos, la extirpación del colon reducen espectacularmente la mortalidad.

La opción preferente de extirpar el colon o la mama quizá no consiga los resultados preventivos que se buscan. Por ejemplo, tras una mastectomía, puede quedar en la paciente tejido mamario canceroso, aunque haya disminuido el riesgo de que pueda surgir un tumor. Las limitaciones inherentes a los ensayos de susceptibilidad subrayan la necesidad de desarrollar mejores estrategias de detección precoz: descubrimiento de los tumores cuando son muy pequeños o cuando comienzan a tornarse malignos. Una mejor detección deberá ayudar no sólo a las familias con una susceptibilidad heredada, sino también a la población en general.

Bien sea que los cambios genéticos se hereden, como en los síndromes de cáncer familiar, bien que se adquieran a lo largo de la vida de las personas, el cáncer procede de alteraciones en el ADN, nuestro código genético. Para que las células se conviertan en agresivamente malignas —proliferando sin control, introduciéndose en otros tejidos y sufriendo metástasis—, deben dañarse diversos genes relacionados con el cáncer. Sabemos ya que las pequeñas agrupaciones de células precancerosas (consideradas aún benignas, pero a punto de empezar a convertirse en cancerosas) y las primeras células cancerosas albergan con frecuencia cambios genéticos detectables, un hallazgo que permite nuevas aproximaciones a su comprobación.

Sondas moleculares

Los actuales análisis citológicos —examen al microscopio de las células procedentes de un frotis de Pap, por ejemplo— resultan a menudo insuficientes para identificar unas pocas células anormales atendiendo sólo a su forma y tamaño. Por análisis del ADN, sin embargo, se pueden detectar pequeños grupos de células mutadas que descarga un órgano de cancerización reciente en los líquidos corporales: desde la orina hasta los esputos o incluso fluidos excretados por los pezones. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) permite fabricar más de un millón de copias a partir de una hebra sencilla de ADN presente en una célula precancerosa o cancerosa. Gracias a esta técnica de reproducción molecular podemos acometer ensayos en muestras clínicas mínimas, como una gota de fluido.

El ADN que se copia mediante la RCP puede, a continuación, hibridarse. Las dos hebras de la "escala" familiar de ADN se separan, y luego se exponen a sondas genéticas consistentes en una sola hebra de ADN que contiene una mutación específica comúnmente encontrada en una célula cancerosa. Cualquier ADN en una muestra de fluido que tenga la misma mutación se unirá a la sonda, que puede estar marcada con un colorante fluorescente o con un material radiactivo.

Gran parte del trabajo sobre análisis de ADN para detección del cáncer se ha realizado en mi laboratorio de la Universidad Johns Hopkins.



LA SUSCEPTIBILIDAD AL CANCER puede a veces rastrearse examinando ciertas mutaciones genéticas. El equipo del autor del artículo está buscando en los genes de la familia Lueder, de Nebraska, una mutación ligada al síndrome de un cáncer de colon, implicada también en tumores del tracto urinario. Los genes involucrados residen en ciertas secciones de los tres cromosomas (*en gris en el diagrama*).

Algunos síndromes de cánceres familiares

Síndrome*	**Cáncer**	**Gen**
Melanoma familiar	Melanoma, de páncreas	*MTS1/p16* (gen supresor de tumor)
Cáncer hereditario de mama o de ovario	De mama, de ovarios, otros	*BRCA1* (gen supresor de tumor)
Cáncer hereditario de mama	De mama, otros	*BRCA2* (gen supresor de tumor)
Cáncer hereditario de colon no formador de pólipos	De colon, de útero, otros	*MSH2, MLH1, PMS1, PMS2* (genes supresores de tumor)
Síndrome de Li-Fraumeni	De cerebro, sarcomas, otros	*p53* (gen supresor de tumor)
Neoplasia endocrina múltiple	De la médula, del tiroides, otros	*RET* (oncogén)

* Los síndromes pueden abarcar varios tipos de cáncer.

Utilizando estos métodos moleculares mis colegas y yo hemos encontrado mutaciones génicas reveladoras de cáncer —en los esputos para el cáncer de pulmón, en la orina para el cáncer de vejiga y en las heces para el cáncer de colon. Hace varios años nuestro equipo demostró que podían detectarse ciertas mutaciones en el oncogén *ras* examinando las heces de pacientes con pólipos, que son excrescencias en el colon precursoras de cáncer de colon. Las mutaciones aparecían también en los pacientes en los que se había desarrollado cáncer de colon.

Estos resultados han conducido a ensayos con mayor número de pacientes para determinar si la identificación de las mutaciones del gen *ras* en heces puede convertirse en una estrategia de rutina. Con este ensayo se pueden descubrir los pólipos antes de que éstos se detecten por colonoscopia (inspección del colon con un colonoscopio). La simple extirpación de un pólipo disminuye en gran medida los riesgos de que un paciente contraiga cáncer.

El ensayo sobre mutaciones *ras* podría devenir rutinario en los laboratorios médicos dentro de pocos años. Pero este tipo de ensayo genético puede resultar demasiado largo y costoso cuando se buscan las múltiples mutaciones que se pueden encontrar en algunos genes. Para descubrir cada mutación se ha de emplear una sonda de ADN distinta. En una estrategia alternativa se recurre a los microsatélites para localizar los cánceres; los microsatélites son fragmentos cortos de ADN repetitivo. Puesto que estas unidades de repetición no contienen una información útil para la célula, a veces se les denomina ADN chatarra. Pero los microsatélites sí encierran una gran cantidad de información para el diagnosticador de cánceres y también para los forenses, quienes lo utilizan como uno de los métodos de huella dactilar de ADN.

Repartidos por todo el ADN en cada cromosoma, los microsatélites se han revelado muy importantes en la diagnosis del cáncer. La ausencia de una agrupación de estas unidades repetitivas indica la deleción de una región de un cromosoma. Y un cambio en el tamaño de los microsatélites constituye, a su vez, la confirmación de una alteración genética.

En la Johns Hopkins acometimos un pequeño ensayo de búsqueda de microsatélites anormales en la orina de pacientes que presentaban síntomas de cáncer de vejiga. Nos encontramos con ciertos cambios en microsatélites al comparar el ADN de la orina con el de la sangre. La vejiga expele células cancerosas por la orina, pero no contamina la sangre. La sangre actúa como una muestra control frente a la cual se ensaya la orina.

En 19 de 20 de estos pacientes, encontramos cambios en el ADN microsatélite que señalaban la ausencia de una región entera de un cromosoma. Las mismas alteraciones se documentaron a continuación en biopsias de tumores de estos pacientes. En pacientes sin cáncer no encontramos microsatélites anormales. Aunque el ensayo no funcionó en un paciente, el 95 por ciento de detección puede compararse favorablemente con los datos de otras técnicas de diagnóstico menos complejas, como la de los frotis de Pap utilizados para detectar el cáncer de cuello de útero.

La sencillez y bajo coste del ensayo de los microsatélites le confieren una ventaja respecto a la detección de mutaciones genéticas específicas, como la de *ras*. De hecho, la técnica puede automatizarse en su totalidad: un técnico de laboratorio necesita sólo una gota de orina y una de sangre. Apretando un botón, un aparato que realiza la RCP hará copias de ADN de una muestra de orina para identificar un patrón de microsatélite que confirme la presencia de cáncer de vejiga. Se han iniciado ya estudios con mayor número de sujetos para validar nuestros resultados preliminares. Queda aún por determinar si esta estrategia funcionará con todos los cánceres.

Otras estrategias para la detección precoz se han centrado en seguir las cantidades de proteínas que o bien son el producto de un gen mutado o bien aparecen como consecuencia de la bioquímica singular de un cáncer particular. Un ejemplo es el antígeno específico de próstata (AEP) en la sangre de pacientes con cáncer de próstata. El ensayo del AEP tiene un papel establecido en el seguimiento del progreso de estos enfermos: grandes cantidades de proteína significa una recurrencia del cáncer. Pero el ensayo puede convertirse en una herramienta fiable para la detección precoz. Muchos médicos han comenzado ya a usarlo de forma rutinaria para detectar tumores de próstata.

Marcadores enzimáticos

Un ensayo sencillo de proteína que ha resultado prometedor tanto para la detección como para el seguimiento del cáncer utiliza una telomerasa, una enzima que opera cuando aparece el cáncer. La enzima afecta a los telómeros —segmentos de los extremos de los cromosomas que se desarrollan progresivamente más cortos en cada división celular. Cuando los telómeros se acortan hasta cierta longitud, transmiten instrucciones a la célula para su autodestrucción; suministran así un mecanismo para que el cuerpo se desembarace de las células envejecidas. En la mayoría de las células normales falta la telomerasa, pero en el cáncer es activa y bloquea el acortamiento de los telómeros. En consecuencia, las células cancerosas no mueren.

Puesto que la enzima raras veces está presente en las células normales, puede servir de marcador que revele la presencia precoz de células cancerosas. En teoría, el escrutinio de la telomerasa tiene el potencial de suministrar una estrategia general para la detección de cáncer en los fluidos y tejidos corporales. La empresa Geron ha empezado a desarrollar un ensayo de la actividad de la telomerasa que se basa en la investigación realizada por Jerry W. Shay, de la Universidad de Texas, y Carol Greider, de Cold Spring Harbor.

La investigación en ensayos con proteínas es anterior al advenimiento de los ensayos con marcadores genéticos. Muchos de los ensayos, sin embargo, no han respondido a las expectativas, ya que producen demasiados resultados falsos. Por eso hoy se trabaja por encauzar la investigación hacia rutas genéticas.

Además de la detección precoz, los clínicos deben determinar el grado de facilidad de diseminación o crecimiento de un tumor. Esta evaluación o proceso de estadificación (neologismo que traduce el término inglés *staging*: determinación del estadio particular que ha alcanzado una condición o enfermedad progresiva) se convierte en un componente crítico para establecer el tratamiento adicional que va a recibir el paciente después de la cirugía, la radiación o la quimioterapia. En la estadificación, los médicos examinan piezas de un tejido para corroborar la total extirpación del tumor. Pero las células tumorales pueden también pasar a los nódulos linfáticos cercanos. El número de nódulos afectados después de la

¿Es prematuro el ensayo genético?

La posibilidad de localizar con precisión las mutaciones genéticas que predisponen al cáncer ha generado fuertes controversias en el seno de la comunidad médica. En los años ochenta se identificó el primer marcador de la susceptibilidad al cáncer: la mutación genética causante del retinoblastoma, una tumoración ocular. Pero fue a mediados de los noventa cuando se produjo el descubrimiento de genes implicados en el cáncer de mama —y el desarrollo subsiguiente de ensayos que permitían evaluar la susceptibilidad a la enfermedad—, lo que trajo el tema a primera línea del debate público. La importancia de encontrar los genes del cáncer de mama trasciende la propia enfermedad, dado que los genes pueden predisponer tanto a hombres como a mujeres a otros tumores, desde el cáncer de ovario hasta, probablemente, el de próstata.

El dilema para moralistas y médicos gira en torno al significado aún nebuloso de los resultados de los ensayos. Si un ensayo apoya la presencia de una mutación genética, una mujer con una historia familiar de cáncer de mama se enfrenta a un riesgo del 85 % —no a una certeza— de contraer la enfermedad. Pero los riesgos aún son desconocidos para una mujer que no tiene ningún familiar que haya contraído la enfermedad.

Incluso con los resultados de los ensayos en la mano, una mujer se enfrentará a decisiones difíciles acerca de qué hacer con lo que conoce. Un ensayo negativo de un defecto genético hereditario puede darle un sentimiento infundado de complacencia, ya que el 85 % de los cánceres no son hereditarios y aún sigue corriendo el riesgo de contraer un cáncer de tipo no hereditario. Puede también haber heredado mutaciones que conducen a la enfermedad y que los expertos no han hallado todavía.

Tampoco el resultado positivo de una prueba resuelve la cuestión. Un rastreo más insistente puede demostrarse inadecuado: la mamografía puede pasar por alto un tumor. Una extirpación preventiva de ambos pechos no garantiza que los tejidos que quedan tras la cirugía vayan a estar libres de cáncer.

A los críticos de las pruebas les preocupa el posible abuso de esta información por las compañías de seguros y empresarios a la hora de contratar. En algunas partes se han dictado leyes para impedir la utilización de tales pruebas genéticas para cualquier tipo de discriminación en los contratos.

Pese a todo, hay quien recurre a tales resultados fuera de los intereses investigadores propiamente dichos. Una clínica —el Instituto de Genética y Fertilización *in vitro* de Fairfax, Virginia— se ofrece para pruebas sobre una mutación en mujeres judías ashkenazis. Dos compañías —Myriad Genetics y OncorMed— han desarrollado ensayos más amplios que buscan una gama más extensa de mutaciones en los dos genes conocidos de cáncer de mama, el *BRCA1* y *BRCA2*. Se espera que tales pruebas se incorporen dentro de pocos años en la rutina clínica.

La oposición unánime de la comunidad médica a las pruebas clínicas fuera del contexto de un estudio de investigación da muestras de cuartearse. En el número de mayo del *Journal of Clinical Oncology*, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica rompió filas respecto a otros grupos al recomendar que se permitieran los ensayos a quien tuviera una historia familiar de cáncer de mama. Los partidarios de las pruebas creen que ignorar la información genética asequible puede poner en peligro a una paciente. Las ambigüedades y ansiedades que acompañan a las pruebas, dicen, pueden controlarse mediante un adecuado asesoramiento. David Sidransky, autor del artículo que acompaña, piensa así. Sidransky, asesor de OncorMed, indica que incluso sin hacer pruebas para la susceptibilidad genética la estricta vigilancia de los pacientes con alto riesgo de cáncer de colon ha conducido a una disminución espectacular de la mortalidad.

Sidransky sugiere que las mujeres con una mutación génica de cáncer de mama podrían someterse a un régimen de vigilancia intensiva y podrían ser candidatas para ensayos clínicos de nuevos tipos de compuestos quimioterapéuticos. Saber que se alberga una mutación puede causar estrés al paciente y a su familia, reconoce Sidransky. “Estos problemas —añade— no se pueden comparar, sin embargo, con sufrir una metástasis de cáncer de mama y morir de la enfermedad.”

Otros observadores titubean. Francis S. Collins, quien dirige el Centro de Investigación del Genoma Humano, respondía así a una encuesta sobre el tema en el *Journal of Clinical Oncology*: “Nos preocupa que la capacidad de ensayar la susceptibilidad hereditaria preceda a la capacidad de informar a los individuos de mejores opciones médicas, de suministrar asesoramiento y criterios que ayuden a los individuos y a las familias a tomar decisiones que afectan la calidad de vida, y a proteger a las familias frente a la múltiples formas de discriminación.”

—Gary Stix



Diagnóstico de Hubert H. Humphrey 27 años después

Extracto de una carta de Muriel Humphrey Brown, viuda del exvicepresidente de los Estados Unidos Hubert H. Humphrey, por la que concedía permiso a la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins para utilizar las muestras médicas de su difunto esposo. Su decisión, dice, habría coincidido con los deseos de su marido.



"Esto es lo que Hubert hubiera deseado; esto es lo que le mantuvo en su caminar, según creo, y ésta es la razón por la que quisiéramos que su historial se conservara para un uso futuro. Hubert y yo teníamos una filosofía que nos dio firmeza en los momentos duros. 'Todo ocurre para bien', era nuestra máxima. Con frecuencia, se tarda mucho en comprobarlo. Durante larguísimos años de dolor y angustia, no atiné a vincular ese modo de ver las cosas con su sufrimiento y muerte. Quizás ahora tengo la respuesta."

El poder de las nuevas herramientas de diagnóstico molecular quedó patente en 1994, cuando nuestro equipo de investigación de la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins diagnosticó el cáncer de vejiga de Hubert H. Humphrey en una muestra de orina de hacía 27 años. Humphrey es un caso clásico que subraya la necesidad de una detección precoz.

En 1967, siendo vicepresidente con Lyndon B. Johnson, descubrió sangre en su orina. Sus médicos hicieron pruebas en busca de células anormales. No pudieron, sin embargo, hallar una prueba definitiva de cáncer, y así se postergó cualquier tratamiento enérgico. A los pocos años se le diagnosticó correctamente, y en 1976 Humphrey fue sometido a radioterapia y cirugía radical. Murió cuando la enfermedad volvió a aparecer.

En el experimento (*diagrama*), los investigadores —Ralph H. Hruban, Per van der Riet, Yener S. Erozan y David Sidransky— fuimos autorizados por la viuda de Humphrey, Muriel Humphrey Brown, para trabajar con las muestras de orina tomadas en 1967 y una muestra del tumor extirpada años después.

Sabemos hoy que ciertas mutaciones en el gen *p53* denuncian cáncer de vejiga. Pero queríamos averiguar si una modificación de ese género sería detectable en la orina de 1967. Para encontrarlo, confirmamos primero que el tumor portaba una mutación en el *p*53 (*parte baja del diagrama*). Extrajimos e hicimos copias del ADN y a continuación secuenciamos (identificamos cada nucleótido o bloque de construcción del ADN) en una porción del gen *p53*. La secuenciación reveló una mutación en un punto: un nucleótido (timina) habría reemplazado a otro (adenina). A continuación sintetizamos una sonda consistente en una hebra sencilla de ADN que reconocería, o se aparearía con, ADN portador de la misma mutación. Se agregó un marcador radiactivo a las hebras de ADN para seguir la trayectoria de la sonda.

Por separado hicimos copias del ADN a partir del gen *p53* de la muestra de orina (*parte superior del diagrama*), sirviéndonos de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). A continuación insertamos el ADN en bacterias que crecieron formando colonias que se depositaron sobre una membrana de

extirpación quirúrgica es importante para establecer la prognosis.

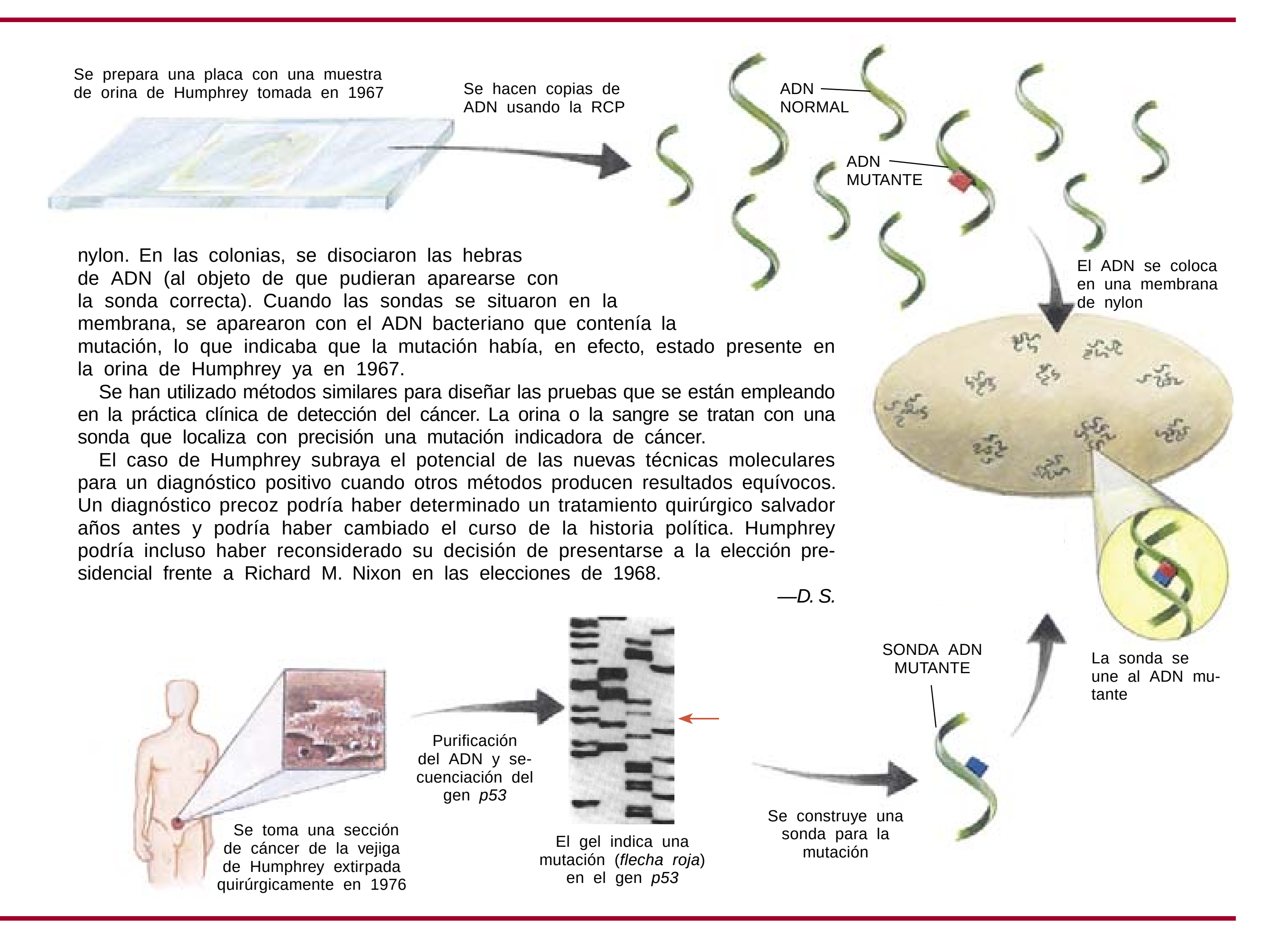
Los médicos saben desde hace tiempo que la aproximación estándar a la estadificación —mediante identificación de las células anormales en el microscopio óptico— no suele servir para detectar poblaciones de células cancerosas muy pequeñas. Nuestro equipo de la Johns Hopkins acaba de aplicar técnicas moleculares para detectar células malignas, escondidas, en pacientes con cáncer de laringe y otros cánceres de cabeza y cuello. A pesar de una cirugía radical, estos tumores acostumbran reaparecer en la misma zona. En un estudio piloto, examinamos pacientes cuyos tumores sabíamos que albergaban mutaciones en el gen *p53*. Es éste un gen supresor de tumores encargado de impedir el crecimiento celular incontrolado; cuando se inactiva, las células suelen evolucionar en cancerosas.

Preparamos sondas moleculares para el *p53*. Las utilizamos para ensayar los nódulos linfáticos y el tejido vecino que queda después de una extirpación radical del tumor. En más de la mitad de los casos, se dio al menos una zona circundante del cáncer que, aunque negativa al microscopio óptico, contenía células con las mismas mutaciones en el *p53* que el tumor. Estas células cancerosas se habían introducido en el tejido que rodeaba los nódulos linfáticos y quedaron allí después de la operación quirúrgica.

En los pacientes que dieron positivo en el ensayo, el cáncer recurría con frecuencia; el sitio de su reaparición solía ser la misma área donde habíamos detectado originalmente la presencia de células malignas. Por contra, los pacientes que dieron negativo en el ensayo tras la intervención quirúrgica tienen aún que experimentar otro episodio de la enfermedad. Se han identificado también estas mutaciones en los nódulos linfáticos de pacientes con cáncer de colon.

Los marcadores moleculares del tipo del gen *p53* pueden también ayudar a prever la posible respuesta de los pacientes ante las diversas formas de quimioterapia. La función normal del *p53* consiste en detectar el daño genético y luego dirigir la célula hacia su propia muerte, es decir, hacia el desencadenamiento de eventos celulares que conforman la apoptosis. Muchos tipos de quimioterapia, en su acción, provocan daños genéticos a las células, lo que excita al gen *p53* que inicia entonces la apoptosis. Pero los tumores en los que se ha eliminado o inactivado el gen *p53* quizá no respondan ante determinados tipos de la quimioterapia

DAVID SIDRANSKY, además de enseñar en la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins, dirige allí la división de investigación de cáncer de cabeza y cuello. Es editor de las revistas *Predictive Oncology*, *Clinical Cancer Research* y *Cancer Research*.



nylon. En las colonias, se disociaron las hebras de ADN (al objeto de que pudieran aparearse con la sonda correcta). Cuando las sondas se situaron en la membrana, se aparearon con el ADN bacteriano que contenía la mutación, lo que indicaba que la mutación había, en efecto, estado presente en la orina de Humphrey ya en 1967.

Se han utilizado métodos similares para diseñar las pruebas que se están empleando en la práctica clínica de detección del cáncer. La orina o la sangre se tratan con una sonda que localiza con precisión una mutación indicadora de cáncer.

El caso de Humphrey subraya el potencial de las nuevas técnicas moleculares para un diagnóstico positivo cuando otros métodos producen resultados equívocos. Un diagnóstico precoz podría haber determinado un tratamiento quirúrgico salvador años antes y podría haber cambiado el curso de la historia política. Humphrey podría incluso haber reconsiderado su decisión de presentarse a la elección presidencial frente a Richard M. Nixon en las elecciones de 1968.

—D. S.

acostumbrada. Por eso, y a propósito del cáncer de mama de pacientes con *p53* mutante, se están considerando terapias alternativas, como el taxol, que tal vez no dependan de dicho gen para iniciar la apoptosis.

Para satisfacer el potencial de detección y seguimiento genéticos, no bastará con descubrir la presencia de un gen mutado. Habrá que conocer la ubicación precisa de un pequeño grupo de células malignas, para así eliminarlas. Los avances registrados en la técnica de formación de imágenes —resonancia magnética o tomografía computerizada— ayudarán a detectar estas lesiones. Estudios que avanzarán con la representación "biológica": ingiriendo compuestos de baja radiactividad o usando técnicas fluorescentes cuya radiación indica las trayectorias seguidas por un tumor.

A pesar de los beneficios de la detección molecular, la mayoría de los estudios mencionados en este artículo se encuentran en fases iniciales y hay que esperar una validación de los mismos en ensayos clínicos con gran número de pacientes. Sin embargo, pienso con mucho optimismo que, de aquí a cinco años, la detección molecular —y las estrategias subsiguientes para la estadificación y las aproximaciones para los correspondientes tratamientos específicos— serán una parte del chequeo médico rutinario.

Probablemente nunca existirá un ensayo único con el que puedan descubrirse todas las clases de tumores. Cada tipo de cáncer tiene su propia firma molecular y, por tanto, requerirá su propio ensayo. Aun así, los cambios genéticos que conducen al cáncer pueden constituir también el punto débil final de la enfermedad. Podemos contemplar el tiempo en que una minúscula muestra de sangre, de tejidos o de diversos fluidos corporales permitirá descubrir la presencia de un tumor nuevo o metastásico —en pulmón, en mama, colon u otro órgano— con el tiempo suficiente para erradicarlo. La sensibilidad de estos ensayos puede cambiar la idea de cáncer.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

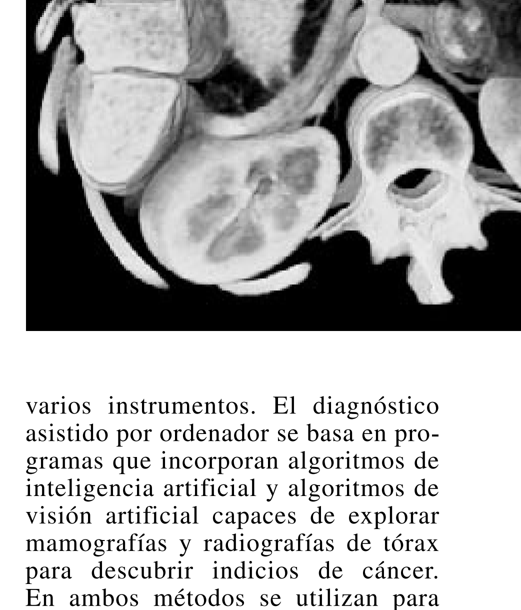
MOLECULAR SCREENING: HOW LONG CAN WE AFFORD TO WAIT? David Sidransky en *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86, n.º 13, págs. 955-956, 6 de julio, 1994.

DISCOVERY, TRANSFER AND DIFFUSION OF TECHNOLOGIES FOR THE DETECTION OF GENETIC DISORDERS: POLICY IMPLICATIONS. N. A. Holtzman en *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 10, n.º 4, págs. 562-572: otoño, 1994.

EMOTIONAL AND BEHAVIORAL RESPONSES TO GENETIC TESTING FOR SUSCEPTIBILITY TO CANCER. Caryn Lerman y Robert T. Croyle en *Oncology*, vol. 10, n.º 2, páginas 191-199; febrero, 1996.

Progresos en la representación de los tumores

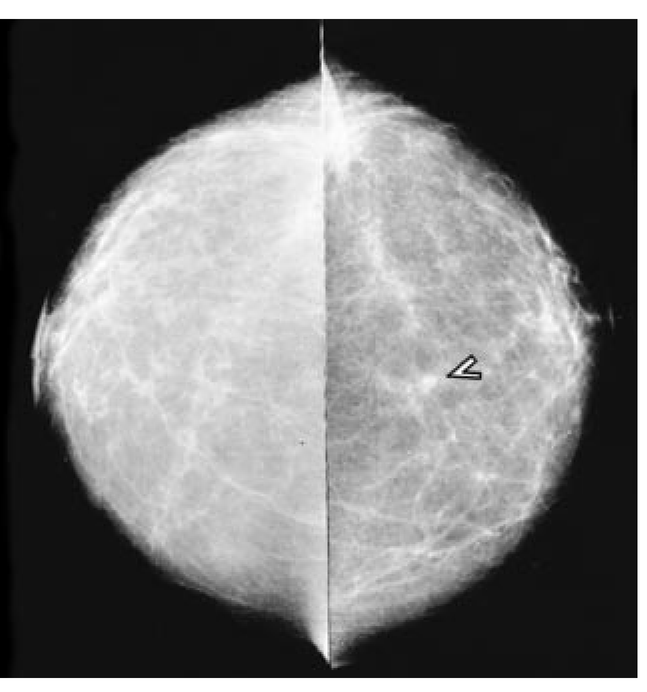
Se están creando medios para la observación tridimensional del cuerpo humano, al tiempo que se recaba la información necesaria para entender la cartografía anatómica



Maryellen L. Giger y Charles A. Pelizzari

En los cinco últimos años, los avances registrados en el ámbito médico de la formación de imágenes han permitido que los radiólogos obtengan representaciones del cuerpo con una resolución y claridad desconocidas. Al propio tiempo, la potencia creciente de cálculo de los ordenadores ha impulsado el desarrollo de técnicas muy depuradas para presentar y analizar tales imágenes.

La atención de los radiólogos se ha venido centrando en la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la formación de imágenes por resonancia magnética (RM); ambas técnicas permiten cartografiar las funciones fisiológicas mientras se van realizando. Pero los intereses de los oncólogos son otros. La oncología necesita instrumentos que revelen las sutiles diferencias en que divergen las células cancerosas y las células normales del organismo. Hasta ahora ninguna técnica de generación de imágenes logra identificar con absoluta certeza un tumor. Su capacidad se limita a servir de guía para la intervención quirúrgica o la biopsia, que son exploraciones más directas.



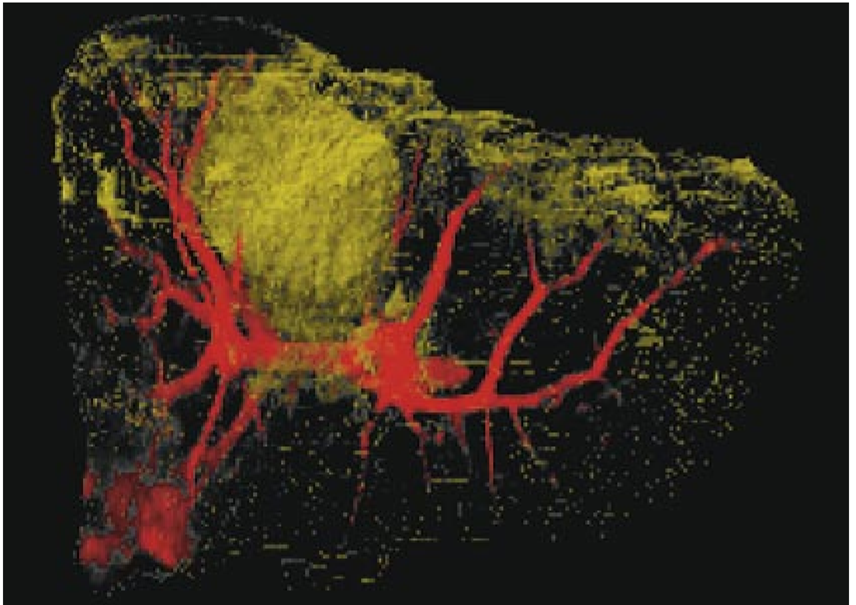
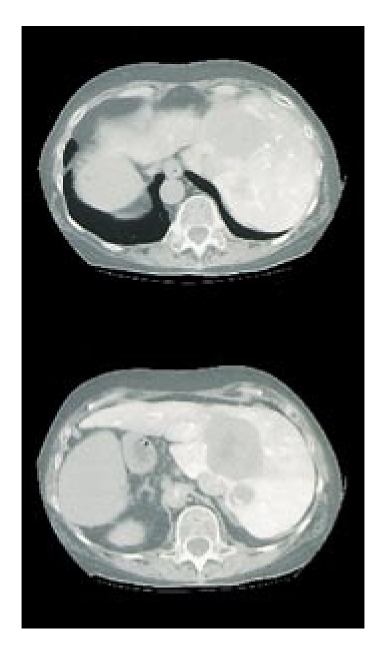
1. DOS MAMOGRAFIAS DE ARCHIVO que muestran los senos izquierdo y derecho de una paciente en la que más tarde se descubrió un cáncer de mama. Un nuevo examen por ordenador de estas placas de archivo reveló una lesión (*flecha*) que había pasado inadvertida al radiólogo. Los programas de análisis de imágenes por ordenador podrían mejorar la eficacia de la detección selectiva por mamografía.

La detección y terapia del cáncer cuenta ahora con dos nuevos y valiosos apoyos: la representación tridimensional en modos múltiples y el diagnóstico asistido por ordenador. La técnica de representación tridimensional se apoya en métodos de visualización similares a los aplicados en geología y astronomía para fundir en una sola imagen coherente las imágenes obtenidas por varios instrumentos. El diagnóstico asistido por ordenador se basa en programas que incorporan algoritmos de inteligencia artificial y algoritmos de visión artificial capaces de explorar mamografías y radiografías de tórax para descubrir indicios de cáncer. En ambos métodos se utilizan para oncología programas y equipos que en su origen se idearon para otros fines. Ninguno de los dos está todavía en uso general, más bien empiezan a asomar fuera del laboratorio.

Con la representación completa y eficaz de los datos de imagen necesarios a mano, el médico formulará con mayor acierto el diagnóstico del paciente y prescribirá el tratamiento más oportuno, sea éste la intervención quirúrgica, la radioterapia o la quimioterapia. En un barrido de tomografía axial computadorizada (TAC) podemos ya obtener imágenes detalladas en tres dimensiones del objeto anatómico que nos interese.

Formación de imágenes en tres tridimensiones

En una exploración TAC los huesos aparecen claros y distintos, pero los músculos, vasos sanguíneos, tumores y otros tejidos blandos suelen mostrarse en tonalidades de gris casi idénticas. Para destacar los vasos sanguíneos en imagen radiográfica se inyectan agentes de contraste que contienen átomos pesados como los de iodo; sin embargo, las modernas técnicas de procesamiento digital consiguen un realce de la imagen aún mayor. Antaño los médicos tenían que apoyarse en el examen de

2. **LA EXPLORACION TOMOGRAFICA POR COMPUTADOR ayuda de muy diferentes maneras a la identificación de tumores y al estudio de su tratamiento. La imagen izquierda muestra un hígado normal y la mayor parte del torso, visto desde arriba. En el centro, una imagen más especializada, se concentra en un hígado canceroso: el tejido normal se ve casi transparente, la tumoración está coloreada en amarillo y las arterias hepáticas en rojo. Esta presentación es mucho más útil que las secciones TAC habituales (*a la derecha*).**

múltiples secciones bidimensionales, y no en una visión tridimensional completa que exigía el tratamiento de un gran volumen de datos. Hoy día los ordenadores de gran potencia y la ingeniería de gráficos permiten desplegar, en tres dimensiones, información médica pormenorizada, girando, amplificando o abriendo en panorama las imágenes en escasos segundos.

El ordenador puede, además, colorear las imágenes de manera que se distingan inmediatamente los variables matices de absorción de los rayos X correspondientes a las diferentes clases de tejido. Las representaciones tridimensionales resultantes ayudan a reconocer las estructuras de los tumores y su relación con el entorno anatómico normal. Así pueden los médicos determinar fácilmente si un tumor se ha adentrado en tejidos vitales o propagado cerca de vasos sanguíneos que pudieran complicar su extirpación quirúrgica.

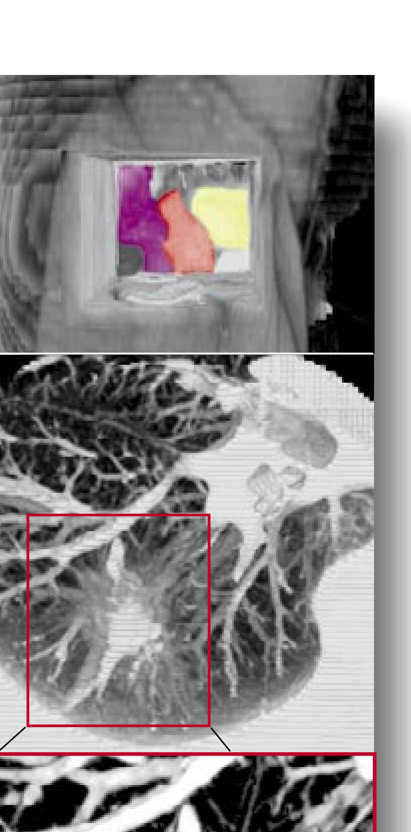
Otros métodos avanzados de formación de imágenes médicas, entre los que figuran la RM, TEP y TCEF (tomografía computadorizada por emisión de un solo fotón), permiten elaborar imágenes en tres dimensiones de la circulación de la sangre, el gasto de oxígeno, el metabolismo de la glucosa y otras funciones fisiológicas. La RM, por ejemplo, responde a las diferencias en composición química y contenido de fluidos; en consecuencia, los tumores, cuya consistencia difiere de la propia del tejido normal, suelen presentar un aspecto más espectacular y ostensible en estas imágenes que en las obtenidas por TAC. Los huesos sin alterar no contienen mucho fluido, razón por la cual dan imágenes oscuras en la RM. Por otra parte, la TEP y la TCEF sólo forman imágenes concernientes a funciones biológicas, no muestran directamente huesos ni órganos y, al ser limitada su resolución, no pueden ofrecer el detalle alcanzado con TAC o RM. Por tanto, la mayor riqueza informativa respecto de la circulación sanguínea o metabolismo celular —que nos ayudará a comprender el comportamiento de un tumor o su respuesta a la terapia— se ve contrarrestada por la pérdida de información sobre el lugar exacto.

Cada una de estas técnicas de formación de imágenes se aplica todavía por separado. La exploración de un tipo puede ayudar a acotar la ubicación y la diseminación de los tumores, amén de identificar las estructuras anatómicas de los contornos que pueden ser cruciales (órganos, nervios y sistemas vasculares), pero también es cierto que la información obtenida por uno de los métodos suele complementar la que proporcionan los restantes. Por ello es especialmente útil conseguir una visión global basada en diferentes técnicas de formación de imágenes. Así, un radiólogo puede integrar los datos TEP o TCEF con una imagen RM o TAC para determinar con mayor exactitud la actividad metabólica en las diversas partes de tejido sano y maligno.

De la investigación reciente han salido métodos para fundir imágenes con mayor precisión mediante transformaciones, que las reducen a una escala y marco de referencia espacial común. Estas técnicas de registro de imagen adquieren un interés particular cuando se trata de tumores pequeños. Sobre las imágenes puede superponerse información procedente de otras fuentes, como los cálculos de dosis de radiación. Los especialistas perciben con nitidez las regiones involucradas en la aplicación de una terapia. Quienes han empleado ya estos medios se muestran convencidos de que mejorarán la atención clínica al paciente, pero tal impresión deberá confirmarse a través de rigurosos ensayos, todavía por definir.

Diagnóstico asistido por ordenador

Además de las técnicas que permiten a los médicos ver con más claridad el interior del cuerpo humano, se están desarrollando instrumentos que les ayuden a interpretar



las imágenes que contemplan. Los medios de diagnóstico asistido por ordenador no condicionan una decisión final sobre las implicaciones de una mamografía o de otra prueba, sino que ofrecen una "segunda opinión" automatizada. Hemos observado que los ordenadores analizan las imágenes de distinta manera que las personas: los patrones que un algoritmo de visión artificial identifica sin dificultades no son las pautas que capta el sistema visual humano. De ahí que los ordenadores sirvan de eficaz complemento al ojo del radiólogo. Los digitalizadores de alta calidad y los celerísimos ordenadores actuales permiten procesar las imágenes médicas en cuestión de minutos.

Hasta ahora la mayoría de los esfuerzos en este dominio se han dedicado a la detección y caracterización de anomalías en las mamografías y radiografías de tórax digitalizadas. Los métodos de diagnóstico asistido por ordenador pueden dirigir la atención del radiólogo hacia zonas sospechosas y evitar así errores por descuido. Estos sistemas han empezado a superar la fase inicial y se necesitará analizar y cribar muchos casos para elaborar un juicio definitivo, si bien los primeros trabajos hablan ya de una eficacia impresionante.

Aunque la mamografía constituya hoy el método más idóneo para detectar el cáncer de mama, ciertos tumores siguen resistiéndose a la detección. Entre el diez y el treinta por ciento de las mujeres reconocidas por mamografía y que luego padecen cáncer de mama dieron inicialmente un resultado negativo. Estos falsos negativos pueden deberse a que las lesiones sean intrínsecamente difíciles de detectar, a la deficiente calidad de la imagen, a la fatiga visual o a un simple descuido. La interpretación de las mamografías es una tarea repetitiva que requiere atender a los más pequeños detalles. De cada 1000 series de mamografías tomadas a efectos de revisión, sólo alrededor de cinco contendrán realmente imágenes de lesiones cancerosas. Cuando dos radiólogos examinan la misma película, la sensibilidad para detectar las lesiones se multiplica hasta un 15 por ciento. Este fenómeno induce a pensar que la tarea de evaluación de mamografías podría apoyarse sobre los análisis computerizados, aunque sólo fuera para aliviar la carga que pesa sobre el radiólogo. Una estación de trabajo inteligente podría servir como segundo lector (a la manera de verificador ortográfico en el procesador de textos), dejando siempre al radiólogo la decisión final en cuanto a la posibilidad de existencia de cáncer.

Una estación de trabajo de este tipo es la que hemos desarrollado en los Laboratorios Kurt Rossmann, adscritos al departamento de radiología de la Universidad de Chicago. En ella se utilizan diversos algoritmos de visión e inteligencia artificiales para detectar el cáncer de mama. Sometimos a prueba los programas informáticos de detección con mamografías de archivo, que ya se habían examinado de la forma manual acostumbrada. Reconocieron el 90 % de las lesiones y anotaron solamente dos falsos positivos por mamografía. (Se llama falso positivo a una zona que el programa califica de sospechosa pero que el radiólogo termina por decidir que no presenta riesgos de tumoración maligna; los radiólogos en prácticas acostumbran generar varios falsos positivos por imagen.) El programa señaló el 85 % de las microcalcificaciones en cúmulo, un tipo diferente de anormalidad que puede también indicar un estado canceroso, incluso un carcinoma ductal *in situ* (CDIS). En la busca de estas minúsculas concreciones, que a veces pasan inadvertidas para el radiólogo, el programa generó solamente 0,6 falsos positivos por imagen.

También contrastamos los programas con una base de datos formada por casos de fallo en la detección de lesiones. Se trataba de lo siguiente: estas placas, recogidas a lo largo de varios años, en las que al primer examen no se había descubierto tumor alguno, pero al someter a la paciente a un examen mamográfico posterior se comprobó el desarrollo de un cáncer, volvieron a examinarse advirtiendo entonces indicios de neoplasias que antes habían pasado inadvertidos. Frente a tales casos el sistema informático detectó la mitad aproximada de las lesiones, generando un promedio de dos falsos positivos por imagen. Si se hubiera dispuesto a tiempo de este sistema, los radiólogos podrían haber descubierto la mitad de los cánceres que se les escaparon en su primer vistazo, simplificando y adelantando los tratamientos y aumentando las posibilidades de curación.

3. LAS RECONSTRUCCIONES EN TRES DIMENSIONES ayudan a planificar intervenciones quirúrgicas o tratamientos por radiaciones. Un programa de representación selectiva puede ocultar obstáculos o detalles irrelevantes (vista de la próstata, arriba). Los radiólogos realzan las zonas de interés (tumor pulmonar en las dos vistas de en medio) y barajan los datos de exploración TAC con otras informaciones, como en la imagen inferior. Los colores de los contornos indican la dosis de radiación de una configuración de haces determinada; azul y verde indican la exposición mínima; en rojo, la más intensa.

MARYELLEN L. GIGER y CHARLES A. PELIZZARI desarrollan líneas de investigación complementarias en la facultad de medicina de la Universidad de Chicago. Giger, doctora en física médica desde 1985, enseña en el departamento de radiología. Pelizzari, formado en ingeniería nuclear, da clases en el departamento de radiación y oncología celular.

Desde noviembre de 1994 nuestra estación de trabajo inteligente analiza las mamografías tomadas en programas de detección selectiva (las que tienen por objeto descubrir riesgos de tumoración, no observar el avance de un proceso) según se van obteniendo. En cada examen el explorador por láser digitaliza dos imágenes de cada mama y convierte las tonalidades de grises de la película fotográfica en matrices de números que procesa el ordenador. Las técnicas de procesamiento de imágenes atenúan la intensidad de las estructuras de fondo y refuerzan otras, como las regiones calcificadas, de importancia potencial para el diagnóstico. Unos programas de extracción selectiva de rasgos reconocen las características específicas de ciertas zonas de la imagen, clasificándolas por su forma o contraste. Por ejemplo, las masas bordeadas por numerosas espículas agudas indican cáncer. En pro de un diagnóstico mejor los programas pueden también fusionar las características de la imagen que haya seleccionado el radiólogo con las extraídas por el ordenador. En un análisis posterior se utilizan conjuntos de reglas explícitos relativos a las características de la imagen y programas de "red neuronal", aplicados a series de imágenes cancerosas y normales para seleccionar una lista de zonas sospechosas y reducir de este modo el número de detecciones positivas falsas.

Cuando estas técnicas refinadas de formación de imágenes y de diagnóstico asistido por ordenador entren en una fase de prueba clínica más generalizada, para algunos pacientes el beneficio será casi inmediato. Pero los últimos efectos de tales avances no se dejarán sentir antes de diez años.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

3D IMAGING IN MEDICINE. Dirigido por K.-H. Höhne y otros. Springer-Verlag, 1990.

3D IMAGING IN MEDICINE. Dirigido por Jayaram K. Udupa y Gabor T. Herman. CRC Press, 1991.

COMPUTER VISION AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MAMMOGRAPHY. C. J. Vyborny y M. L. Giger en *American Journal of Roentgenology*, volumen 162, n.º 3, págs. 699-708, marzo de 1994.

IMAGE PROCESSING AND COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS. M. L. Giger y H. MacMahon en *Radiologic Clinics of North America*. Dirigido por R. A. Greenes y R. Baumann (en preparación).

¿Mamografías rutinarias para las mujeres de cuarenta años?



Desde hace cuatro años los especialistas en cáncer de mama vienen discutiendo sobre la conveniencia o no de que las mujeres, cumplidos los cuarenta, se hagan rutinariamente mamografías. El debate lo inició, en 1993, el norteamericano Instituto Nacional del Cáncer, cuando proclamó, contra lo que había mantenido hasta entonces, que las mujeres comprendidas en ese grupo de edad no necesitaban someterse a tal exploración. No opinaban así otras instituciones sanitarias.

Médicos, radiólogos, estadísticos y funcionarios de la sanidad pública se han pronunciado en uno y otro sentido. En el fragor de la polémica, llegan a acusarse entre sí de leer o representar erróneamente los datos, de realizar análisis defectuosos y de perpetuar mitos que tienen desastrosas consecuencias para las mujeres. Ciertos especialistas, asociaciones contra el cáncer, defensores de la salud femenina y fabricantes de aparatos radiográficos, aducen que los programas masivos de exploración mamaria radiográfica salvan vidas. Otros, situados en la vanguardia clínica y en puestos de responsabilidad política, replican que las pruebas no corroboran tal pretensión. Antes bien, afirman, los datos revelan un mismo índice de mortalidad en las mujeres más jóvenes reconocidas por medios radiográficos que en aquellas que regularmente se someten a examen manual por un médico.

En lo que sí parece haber bastante acuerdo, aunque no total, es en que, con los datos actuales, no podemos demostrar sin sombra de duda que el uso de mamografías reduce el índice de mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres de 40 a 49 años de edad. Así las cosas, ¿qué debería hacer una mujer? No parece que existan, por ahora, respuestas tajantes. Quizá la mejor opción de cualquier mujer consista en saber qué puede esperar de una mamografía, y después, con la ayuda de su médico, decidir el tratamiento a seguir.

Hay un punto esencial. La mamografía, aunque el riesgo de que produzca cáncer sea pequeñísimo o nulo, no es infalible. Ciertas estimaciones aseguran que del 10 al 15 % de las mujeres de cualquier edad que salen de la prueba mamográfica con la seguridad de que no tienen cáncer van a desarrollarlo o adquirirlo en el transcurso de un año. En algunos casos, la enfermedad proviene de tumores de rápido crecimiento aparecidos después de la revisión; en otros, de los tumores que precisamente dejó de mostrar la imagen radiográfica. Además, los falsos negativos pueden deberse a una falta de habilidad o experiencia del radiólogo, a no haber contado con suficientes lectores (dos lectores independientes detectan más casos de cáncer que un lector solo), al uso de equipo anticuado y a que en los cuarenta las mujeres tienen pechos más densos, difíciles de leer con claridad.

> Quizá la mejor opción de cualquier mujer consista en saber qué puede esperar de una mamografía

La mamografía también da lugar a un número apreciable de falsas lecturas positivas, y toda la que pase por este examen debe afrontar la posibilidad de que su mamografía caiga dentro de ese 5 a 10 % que se considera suficientemente sospechoso como para justificar una investigación ulterior. Y de estas últimas, una mayoría (del 60 al 93 %) resulta corresponder a condiciones benignas.

Pero el llegar a una determinación final tal vez exija además la práctica de una o más biopsias. Aparte del coste y del tiempo, este proceso puede provocar desgaste físico y ansiedad. Si la detección positiva ha originado un diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) —del 15 al 20 % de los "cánceres" detectados por mamografía pertenecen a esa categoría—, la mujer se enfrenta a otra decisión en la que la medicina sólo puede ofrecer una ayuda marginal.

El CDIS, desconocido antes del desarrollo de la mamografía, no evoluciona irremediablemente en cáncer invasivo. Pero al no haber modo de saber si las células anormales van a escapar, y en qué momento, de los conductos que las confinan desencadenando una enfermedad mortal, la mayoría de los médicos recomiendan extirpar la región afectada o, en algunos casos, el pecho entero.

Sin embargo, incluso cuando una mamografía revela una tumoración maligna invasiva todavía demasiado pequeña para notarse, nadie ha podido demostrar a rajatabla que la detección precoz reduzca la mortalidad.

Daniel B. Kopans insiste en que las interpretaciones erróneas han enturbiado el cuadro; destaca también que, si se analizan correctamente ocho grandes estudios mamográficos, el resultado muestra una clara mejora en cuanto a reducción de la mortalidad. Kopans señala que las pruebas exploratorias de barrido no son un tema de sanidad pública, sino una cuestión que se plantea la mujer interesada en reducir el riesgo de morir por cáncer de mama.

Desde un punto de vista opuesto, Cornelia J. Baines sostiene que la detección precoz de los cánceres, a menudo antes de notar cualquier señal, no reduce los estragos de esta enfermedad. Las mujeres que han de decidir entre hacerse o no mamografía, expone Baines, se enfrentan a una elección dura. ¿Qué es mejor, saber que tienen cáncer de mama durante los últimos 10 años de su vida y tratarse un pequeño tumor, o saber que tienen un cáncer de tamaño respetable en los últimos cinco años de su vida y aplicarse entonces el tratamiento?

La mayoría de los expertos admiten que las mujeres consideradas de alto riesgo deben hacerse mamografías con regularidad. Un factor importante de riesgo en una mujer es tener madre o hermanas afectadas por cáncer de mama.

Dado que la probabilidad de que una mujer contraiga cáncer de mama entre los cuarenta y cincuenta años es menor del 2 %, y que las probabilidades de morir a causa de ello en el plazo de una década son todavía menores, no es probable que la mayoría de las mujeres de esta edad tengan que enfrentarse con la grave dolencia.

—*Gina Maranto.*

Pruebas para la detección precoz del cáncer de próstata



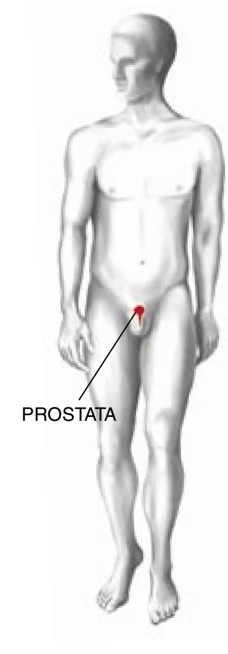
Desde 1990 se ha triplicado el número de nuevos casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos. De menos de 100.000 ha pasado a los 317.100 que se estiman para este año. Este salto se debe, en gran medida, a la aplicación de un programa de pruebas iniciado en las postrimerías de los años ochenta, que descubre la presencia de un cáncer hasta entonces indetectable. Las pruebas miden la concentración de antígeno específico de la próstata (AEP) en la sangre de un varón adulto; gracias a esa proteína podemos saber que estamos ante una próstata cancerosa con una anticipación de cinco o más años sobre otros síntomas.

A primera vista, parece evidente que la prueba de AEP debería generalizarse a todos los varones, por el principio de que cuanto antes se descubra un cáncer, mayores serán las probabilidades de curación. Y el de próstata se cobra un alto tributo: más de 40.000 hombres sucumbirán a él en 1996 sólo en los Estados Unidos, ocupando así el segundo lugar en la mortalidad por cáncer (después del cáncer de pulmón) y el sexto entre todas las causas de muerte de los varones de esa nación. A menudo se dice que el cáncer de próstata es una enfermedad *con* la que mueren, y no *de* la que mueren, los hombres, porque su avance suele ser más lento que el de los otros cánceres. Su incidencia, tasa de mortalidad y edad media de diagnóstico son muy similares a las que indican las estadísticas de cáncer de mama. Además, una vez que el cáncer de próstata alcanza un estado avanzado, no existe ninguna terapia eficaz.

No obstante, muchos médicos, políticos y pacientes ponen en duda la oportunidad de una campaña general de exploración por AEP. Aparte del astronómico coste que exigiría una revisión universal y el eventual tratamiento subsiguiente, lo que desanima es que nadie sabe a ciencia cierta si tales pruebas de antígeno específico de la próstata beneficiarían al promedio de los varones ni tampoco si reducirían la mortalidad global de la población.

Hay multitud de argumentos a favor. La prueba de AEP es un instrumento eficaz de detección: las biopsias corroboran el cáncer en un tercio de los varones con niveles altos de AEP. La criba realizada detecta claramente muchos tumores que no se advertirían por el tradicional tacto rectal de la próstata. Además, los cánceres detectados a través del AEP son casi siempre mayores y más agresivos que los tumores quiescentes que a veces se descubren en las autopsias de hombres que han fallecido por otras causas.

El análisis de AEP detecta a menudo el cáncer en una fase precoz, cuando responde mejor al tratamiento. Antes de introducir este tipo de prueba, las dos terceras partes de los cánceres descubiertos se habían ya extendido fuera de la próstata y resultaban, por tanto, normalmente incurables. La mayoría de los pacientes tenían que elegir entre una terapia hormonal y la extirpación de los testículos, y ninguno de estos remedios garantizaba más allá de algunos años de supervivencia. Hoy día, casi dos tercios de los cánceres de próstata descubiertos en programas de detección masiva y tratados quirúrgicamente están confinados en la glándula y pueden, pues, erradicarse por cirugía o radiación.



Por tales motivos, algunas instituciones recomiendan que los varones sanos mayores de cincuenta años con al menos diez años de esperanza de vida, se sometan anualmente tanto al examen rectal como a la prueba de AEP. Los hombres con alto riesgo de cáncer de próstata, incluidos los afroamericanos (cuya dieta y atención sanitaria media parecen predisponerles a la enfermedad) y los que tienen antecedentes familiares en tal sentido, deberían empezar a revisarse a los cuarenta.

Mas, por otro lado, no hay pruebas inequívocas de que la detección precoz a través de revisiones periódicas por medición del AEP (o por tacto rectal) disminuya realmente las probabilidades de morir por cáncer de próstata.

Algunos críticos esgrimen las cifras de defunciones para mostrar que las pruebas AEP no logran salvar vidas. Observan que el enorme incremento en casos de detección precoz por antígeno específico de la próstata no ha dado lugar a una variación sustancial en los índices de mortalidad. Pero este argumento no resiste el análisis. En efecto, como el cáncer de próstata suele progresar con mayor parsimonia que los demás cánceres y tarda diez o más años en tener una incidencia mortal, no cabe esperar que la disminución del número de muertes se manifieste hasta que no transcurran bastantes años. Es decir, los efectos favorables de las pruebas de AEP no se dejarán sentir hasta los comienzos del próximo siglo.

También cuestiona el valor de la detección por la prueba de AEP el hecho, tal vez sorprendente, de que raras veces la proliferación de células cancerosas en la próstata conduce a enfermedad grave o a la muerte. Uno de cada tres hombres que han doblado el cabo de la cincuentena albergan alguna forma de este cáncer, pero sólo del 6 al 10 % contraerán el tipo susceptible de provocar un fatal desenlace. Y sólo un 3 % morirán por esta causa.

La mayoría de los tumores de próstata son diminutos y constan de células nítida o moderadamente diferenciadas; es improbable que lleguen a provocar una enfermedad clínica dentro de los años de vida que puede esperar un hombre mayor de setenta. Una pequeña proporción de tumores son grandes y contienen células muy irregulares que sufren rápida metástasis, terminando con la vida del paciente

a los pocos años de haberse extendido a otras partes del cuerpo. Por desgracia la decisión del médico no es sencilla, dado que la mayoría de las tumoraciones malignas que hoy se detectan, sobre todo a través de la prueba de AEP, caen en una categoría intermedia cuya variable naturaleza torna difícil distinguir las susceptibles de rápido progreso de aquellas que pueden dejarse tranquilamente sin tratamiento.

Los modelos informatizados de los efectos de una detección y un tratamiento precoces indican que el aplicar la prueba analítica a millones de hombres tal vez no aporte un beneficio global a la sociedad en cuanto a la mejora del estado sanitario o la asignación de los escasos recursos médicos. Los detractores de tales métodos se lamentan de los gastos y las molestias infligidas a los pacientes, sin necesidad real. Las dos terceras partes de los varones que han sufrido biopsia por tener elevado el antígeno específico de la próstata se encuentran con que no tienen ningún cáncer aparente, y se han expuesto a una injustificada ansiedad además del riesgo de infección y hemorragia.

A estos factores negativos hay que añadir los avatares del tratamiento —entre los que cabe incluir la incontinencia urinaria y la impotencia— para otro grupo minoritario cuyos cánceres habrían quedado sin detectar por el resto de sus vidas, de no ser por la revisión. La generalización de la prueba del AEP para la detección precoz en hombres asintomáticos puede, entonces, dar lugar a que se detecten tumores que no habían tenido efecto alguno en sus vidas y a que se les aplique un oneroso y molesto tratamiento. Sólo el paso del tiempo podrá decirnos si el número de casos de cáncer detectados, importantes pero todavía susceptibles de tratamiento, y la supervivencia lograda, compensa estos costes y sacrificios.

> La prueba de AEP se aplica a gran escala. ¿Debe hacerse así?

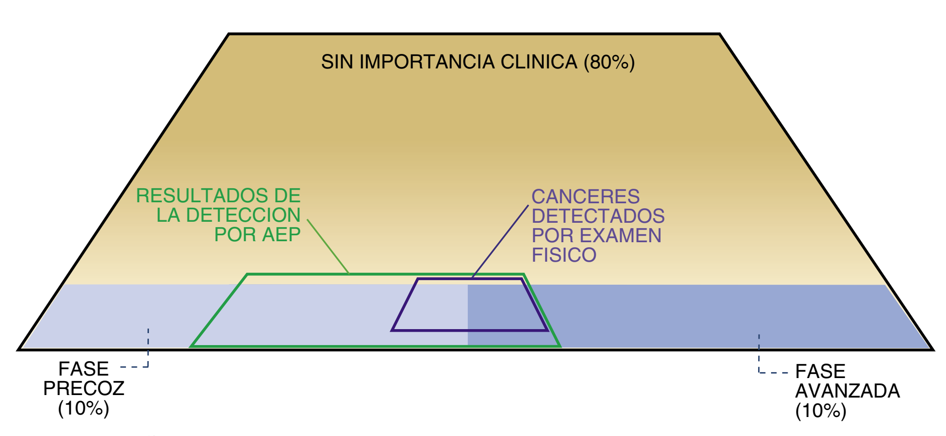
Suponiendo que un cáncer de próstata, una vez detectado, sea a la vez peligroso y de posible curación, queda mucho por discutir en cuanto a su tratamiento. Las tres opciones mejor entendidas son “la espera vigilante”, la irradiación externa y la prostatectomía. La elección de tratamiento para cada caso es un asunto a dirimir entre el médico y el paciente. Cada uno presenta sus pros y sus contras, y no hay consenso entre cuál sea la mejor solución.

Desde 1903 se viene recurriendo a la prostatectomía radical para tratar este tipo de cáncer. El número de operaciones realizadas anualmente se ha multiplicado. Su principal ventaja es que si el mal está confinado en un punto, las células cancerosas pueden eliminarse por completo y el paciente se cura definitivamente en el 70 por ciento de los casos. Más de cuatro de cada cinco pacientes que no revelan un AEP anormal al cabo de cinco años de la intervención quirúrgica nunca dan señales de recaída.

El precio inmediato que debe pagar el paciente por esta eficacia es una operación quirúrgica importante con hospitalización y una prolongada recuperación. A más largo plazo, pueden notarse efectos secundarios como la incontinencia urinaria durante varios meses (pudiendo ser permanente en un 3 al 5 % de los casos), e impotencia eréctil durante seis meses a un año (con una posibilidad de convertirse en permanente en un 30 o 50 por ciento de los casos). La normalidad de esta función se recupera (si ello sucede) a una velocidad que depende de la edad del paciente, del estado anterior de la función sexual y de la extensión que tuviera la operación para eliminar el cáncer. Las clínicas de cirugía prostática tienden a conseguir mejores resultados.

La irradiación externa puede desterrar el cáncer durante toda la vida que le quede al paciente, al tiempo que evita algunas secuelas postoperatorias inmediatas. Presenta sus propios riesgos: a corto plazo, la diarrea debida a la inflamación que las radiaciones producen en el recto, y a largo plazo la lesión crónica por radiaciones en el recto, así como la caída gradual de la función sexual. Existen nuevas terapias por radiación conforme que utilizan haces de forma cuidadosamente ajustada para conseguir una máxima destrucción de células cancerosas y al mismo tiempo limitar las lesiones del tejido circundante. La técnica reduce el riesgo de dañar el intestino al uno entre cien, y el de impotencia a uno de cada tres. Los índices de supervivencia para el caso de intervención quirúrgica y para el de radiación no muestran diferencia alguna a cinco y a diez años tras haber aplicado el tratamiento.

La espera vigilante, la opción más conservadora, evita los riesgos asociados al tratamiento, pero somete al paciente a una constante ansiedad en cuanto al avance del cáncer y la posibilidad de una lenta y penosa agonía. Este tratamiento conservador no implica posponer la terapia, sino una decisión deliberada de abandonar los intentos de curar el cáncer basada en la creencia de que el paciente puede muy bien morir de vejez o de cualquier otra causa antes de que la tumoración le extenúe hasta el fallecimiento. Estos pacientes podrían necesitar tratamientos paliativos, de hormonas o radiaciones, en



UN PEQUEÑO PORCENTAJE de los millones de varones que tienen células cancerosas en la próstata van a contraer la enfermedad. De los cánceres que podrían afectar la salud, sólo alrededor del 6 % se detectan por tacto rectal. Aunque quienes critican la detección por AEP aducen que los cánceres descubiertos son en su mayoría insignificantes o intratables, lo cierto es que así se detectan precozmente cánceres incipientes y enteramente tratables (*acotado en verde*).

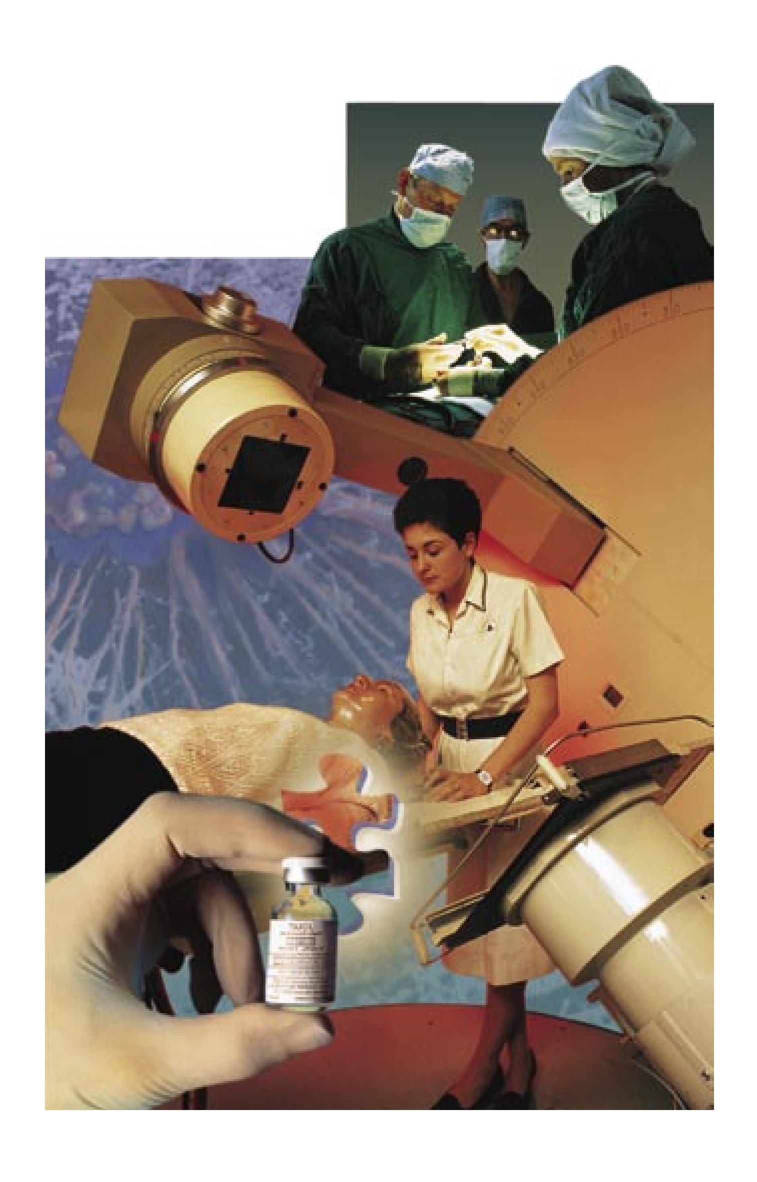
el caso de que el cáncer progrese. Ciertos estudios sostienen que ningún tratamiento iguala en índices de supervivencia a los de cirugía o radiaciones, pero esas investigaciones presentan puntos débiles que impiden darles un carácter concluyente.

El tejido prostático canceroso puede también tratarse por crioterapia (inserción de una sonda enfriada con nitrógeno líquido) o por implantación intersticial de diminutas píldoras radiactivas cuya intensa radiación no penetra lo bastante como para alcanzar otros tejidos. Hasta ahora no se conocen suficientemente los efectos secundarios o tasas de éxito de uno u otro método como para permitir su comparación con las terapias establecidas.

La prueba del AEP ha revolucionado nuestro conocimiento del cáncer de próstata y ha conducido a un espectacular aumento de las detecciones. Los cánceres de próstata se descubren ahora antes que en el pasado, en una fase en la que pueden abordarse con grandes probabilidades de curación. Sin embargo, esas pruebas exploratorias y el tratamiento de los tumores detectados siguen figurando entre los asuntos más discutidos de la medicina.

No se han realizado estudios adecuados para valorar la incidencia de la prueba del antígeno específico de la próstata en la reducción del índice de mortalidad por cáncer de próstata, ni siquiera en la prolongación de la vida, dado que muchísimos enfermos de próstata mueren por otras causas. Hay en marcha algunos ensayos y pruebas aleatorias muy extensas y de larga duración, como la incoada por el propio Instituto norteamericano Nacional del Cáncer. Pero no dispondremos de resultados fiables hasta dentro de diez años como mínimo. Mientras tanto, cada hombre deberá decidir por sí mismo si la posible prolongación de la vida que ofrece la detección por la prueba del AEP y el posterior tratamiento compensa los riesgos señalados.

GERALD E. HANKS Y PETER T. SCARDINO son reconocidos expertos en cáncer de próstata. Hanks dirige el departamento de oncología radiológica en el Centro Fox Chase de Filadelfia de Investigaciones sobre el Cáncer, y Scardino preside el departamento de urología de la facultad de medicina Baylor de Houston.



Asistimos a una progresiva depuración de los pilares del tratamiento del cáncer —cirugía, radioterapia y quimioterapia— que habrán de facilitar a los pacientes el poder disfrutar de una vida más larga y plena.

Progresos en la terapia tradicional

INDICE

Avances en el tratamiento habitual del cáncer

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia curan ya numerosos casos de cáncer. Los nuevos métodos resultarán más eficaces

Samuel Hellman y Everett E. Vokes

La gente manifiesta a menudo la esperanza en la curación del cáncer, como si los individuos que lo sufren nunca se recuperaran. Lo cierto es que la mayoría de los que padecen cáncer de piel y aproximadamente la mitad de los que han sido tratados por un cáncer interno quedan completamente libres de enfermedad. Pero el deseo apremiante de sanación que expresa la sociedad entera refleja un estado de insatisfacción ante los tratamientos habituales. Las terapias de que se dispone para el tratamiento de tumores internos suelen presentar efectos colaterales tan insidiosos que pueden comprometer los beneficios del tratamiento. Algunos métodos aplicados a dichos tumores internos pueden, además, fracasar en múltiples ocasiones. Panorama tan desolador mueve al médico a ofrecer al paciente estadísticas de supervivencia en vez de sólidas esperanzas de recuperación.

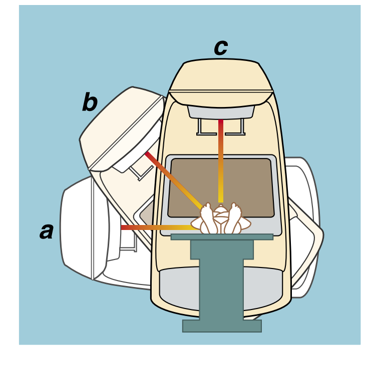
La situación debe mejorar. Los tratamientos contra el cáncer tendrían que parecerse a los antibióticos administrados en las enfermedades infecciosas. La oncoterapia debería ser segura, eficaz y selectiva. Su acción tendría que limitarse a las células cancerosas y comportar los mínimos efectos colaterales, o ninguno. Y lo que reviste mayor interés, sería de esperar que el tratamiento devolviera al paciente a su estado de salud anterior a la enfermedad. Se han cavado ya los cimientos para construir esos remedios ideales, pero la ejecución de proyectos tan ambiciosos precisará que los investigadores profundicen en la comprensión de los mecanismos responsables de los diversos tipos de cáncer.

En cuanto tal, el cáncer no constituye una especie morbosa más. Antes bien, engloba una serie de trastornos muy dispares que comparten ciertos rasgos críticos. Tres de tales características participadas por la mayoría de los tumores malignos son las responsables de sus efectos más perniciosos. En primer lugar, y como rasgo principal de los tejidos cancerosos, se observa un progresivo aumento de tamaño (a menudo origen de los síntomas que presenta el paciente); ello se debe a la capacidad ilimitada de proliferar que poseen las células cancerosas. Asociada a la división y al crecimiento descontrolados, aparece la invasión tumoral del tejido sano circundante. Por último, la metástasis: su tendencia a diseminarse por el cuerpo

La radioterapia en el tratamiento del cáncer



EN LOS ACELERADORES LINEALES dedicados a fines clínicos se generan los rayos X de alta intensidad indicados en radioterapia. Si bien la energía de un haz producido en un acelerador lineal puede ser enorme, los aparatos modernos son unidades bastante compactas que permiten fácil maniobrabilidad en torno al paciente.



LA ROTACION del acelerador lineal alrededor del paciente posibilita la irradiación del tumor desde distintas direcciones. Al modificar la trayectoria del haz, la radiación se concentra en el tumor y minimiza el posible daño infligido al tejido sano circundante.

cuando algunas células cancerosas abandonan el tumor primario, entran en el sistema circulatorio y establecen colonias en puntos alejados del origen. Crecimiento incontrolado, invasión hística y metástasis: he ahí la tríada de procesos contra los que combate la mayoría de las terapias al uso.

La intervención quirúrgica fue la primera terapia que se estableció contra el cáncer. Todavía hoy sigue siendo el método más socorrido. La extirpación quirúrgica del tumor es un remedio rápido y eficaz, gracias al cual se consigue un elevado número de sanaciones. Además, es el único tratamiento que permite al patólogo estudiar la muestra y determinar si la extracción ha sido completa (debe apreciarse una capa de células normales que ciñan a las cancerosas).

Lamentablemente esta forma de tratamiento presenta varias limitaciones importantes. La extracción quirúrgica de la masa tumoral visible no garantiza la eliminación de las expansiones microscópicas que con frecuencia se presentan en el cáncer. Para mayor seguridad, el cirujano puede verse obligado a realizar una resección de tejido sano circundante de una magnitud tal que pueda comprometer su función o su aspecto externo. A veces, el cáncer afecta a estructuras vitales que escapan a las posibilidades de la cirugía. Y aun cuando fuera ésta posible, las intervenciones de cierto alcance y la anestesia general necesaria suponen un trauma para el paciente. La limitación más clamorosa de la cirugía se hace patente en su impotencia ante los tumores con metástasis diseminadas por el organismo.

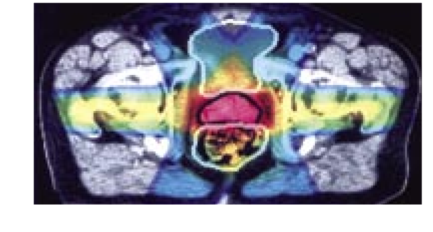
En algunas ocasiones conviene dejar la cirugía y optar por la radioterapia. Este método recurre a poderosos rayos X y rayos gamma (en forma de haz aplicado externamente o, a veces, procedentes de pequeñas fuentes radiactivas implantadas en el interior del cuerpo) para irradiar la región afectada por el tumor canceroso. El fundamento de la radioterapia es doble: se persigue una agresión suficiente para la destrucción directa de las células o, indirecta, a través de la inducción del suicidio celular. (Este proceso de autoinmolación o apoptosis, así se llama, se halla hondamente enraizado en las células de mamíferos; en efecto, la apoptosis reviste particular significación durante el desarrollo embrionario de los mamíferos, cuando surgen estructuras que, como las branquias, desaparecerán al entrar sus células componentes en un proceso de muerte celular programada.)

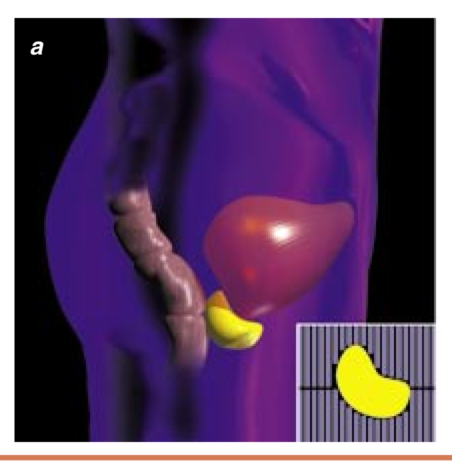
Puesto que el tejido sano se recupera de los efectos de la exposición a la radiación mejor que las células tumorales, la radioterapia puede preservar las estructuras anatómicas que rodean a la formación cancerosa y, por tanto, eliminar el cáncer sin incapacitar al paciente. El cáncer de cuello uterino, así como los estadios iniciales del cáncer de próstata y de la enfermedad de Hodgkin, responden adecuadamente a la radioterapia. Merece resaltarse la idoneidad de esta técnica para remediar el cáncer de laringe, pues permite la recuperación del paciente sin dañar su función fonatoria.

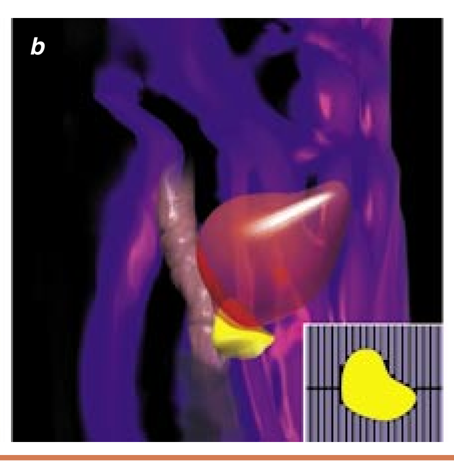
Amén de la reseñada inviolabilidad del tejido normal, la radioterapia presenta otras ventajas sobre la exéresis quirúrgica del tumor. La radiación puede destruir expansiones microscópicas del tejido tumoral que el bisturí podría pasar por alto. La radioterapia es una opción segura para pacientes de edad avanzada, débiles y con dificultades para recuperarse de una intervención quirúrgica. Los pacientes a los que se les aplica radioterapia se someten a sesiones diarias durante un período de cinco u ocho semanas sin que se requiera su hospitalización.

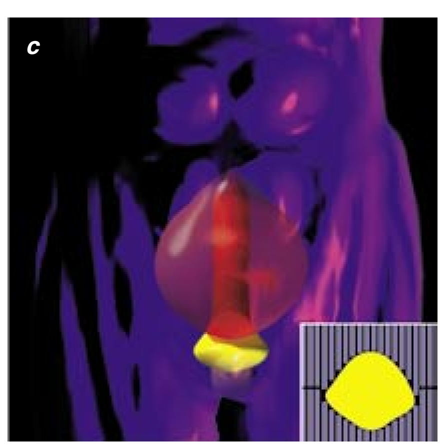
Pese a tales virtudes, que la rodean de un atractivo cierto, la radioterapia no siempre es el tratamiento más indicado. Al igual que la cirugía, puede fracasar en la eliminación completa de las células tumorales y, lo mismo que aquélla, se muestra impotente frente a metástasis avanzadas que terminarán por formar numerosos focos tumorales. (En ese caso, se precisaría la irradiación de todo el cuerpo para destruir las células tumorales diseminadas por doquier y se interesarían necesariamente tejidos vitales que son muy delicados.)

LA RADIOTERAPIA CONFORME exige el cambio continuo de la forma y la dirección del haz de rayos X. Si se trata de aplicar dicha radiación en el tratamiento del cáncer de próstata, se modela la forma del haz para hacerla coincidir con el contorno de la glándula (*amarillo*), cualquiera que sea el origen de la emisión: lateral (*a*), en un ángulo oblicuo (*b*) o frontal (*c*). Se evita así que los órganos adyacentes, como el colon (*rosa*) y la vejiga (*naranja*), reciban radiación. En algunas instalaciones, hay un mecanismo computerizado que conforma el haz (*recuadros inferiores*) mediante el ajuste de la posición de una serie de dedos metálicos. De lo que se trata es de aplicar la máxima radiación terapéutica (*zona roja, a la derecha*) en el lugar diana.









Cuando se haya llegado a ese extremo, deberá recurrirse a la administración sistémica de fármacos anticancerosos que el torrente circulatorio se encarga de distribuir por todo el cuerpo. Este tratamiento responde al nombre de quimioterapia. Existen numerosos compuestos de empleo habitual como agentes anticancerosos y se están investigando y poniendo a prueba muchos otros. Los fármacos quimioterapéuticos operan sobre las células de los mamíferos de forma análoga a la de los antibióticos sobre las bacterias: obstaculizan la replicación del ADN e inhiben así la división celular. En algunos casos por lo menos, estos fármacos inducen la apoptosis de las células cancerosas, igual que acontecía en radioterapia.

Los primeros medicamentos con acción anticancerosa, que se desarrollaron en los años cuarenta, carecían a menudo de eficacia si se administraba uno solo, aunque fuera en secuencia. Transcurridos dos decenios, los médicos observaron que la quimioterapia podía curar algunas formas de cáncer si se recetaban varios fármacos a la vez. La quimioterapia por combinación de fármacos permite ahora un tratamiento satisfactorio de ciertas neoplasias malignas: leucemias, linfomas y cáncer de testículo. La importancia de la curación reside en la juventud característica de los pacientes, que ganan muchos más años de vida de lo habitual en los enfermos de cáncer típicos. Lamentablemente, la mayoría de las formas de cáncer más comunes (mama, pulmón, colorectal y próstata) no se remedian con la sola quimioterapia, sino que ésta deberá integrarse en un plan de ataque global en el que entren también la cirugía y la radioterapia.

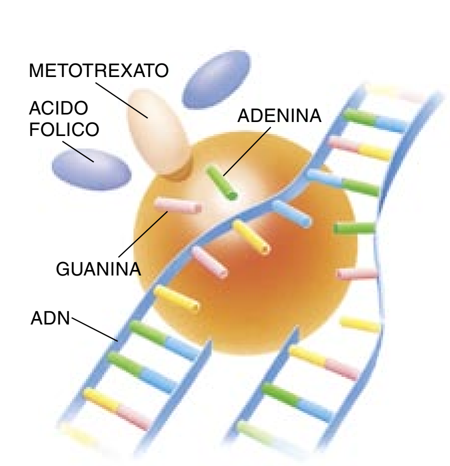
Los fármacos anticancerosos de que se dispone presentan el problema de que destruyen muchas células sanas, con la consiguiente aparición de efectos colaterales. Tal inconveniente ha de limitar forzosamente las dosis prescritas. Las células de la médula ósea se caracterizan por un crecimiento muy rápido; el daño inducido en ellas provoca la aparición de anemia, esto es, una disminución de la tasa de formación de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (responsables estas últimas de los fenómenos de coagulación). La alteración anémica se traduce en cierta incapacidad para hacer frente a las infecciones y en propensión a la hemorragia. Otros efectos secundarios de la quimioterapia son diarrea, náuseas, vómitos y caída del cabello. Con menor frecuencia se puede lesionar el sistema nervioso.

A pesar del rápido desarrollo de estrategias encaminadas a eliminar estos efectos indeseados, la quimioterapia actual sigue adoleciendo de otro punto débil crucial. Cual si se tratara de bacterias resistentes a los antibióticos, ciertos tumores oponen resistencia a la medicación anticancerosa. Algunas neoplasias se muestran resistentes desde el primer momento de la enfermedad, mientras que otras adquieren esa propiedad tras un tratamiento quimioterapéutico prolongado. El problema reviste particular gravedad si se tiene en cuenta que el tumor puede desarrollar resistencia a un gran número de oncofármacos tras su exposición a uno solo de ellos.

Familias de fármacos quimioterapéuticos

ANTIMETABOLITOS

Algunos compuestos anticancerosos actúan de señuelo en las reacciones bioquímicas de las células. El fármaco metotrexato, por ejemplo, es análogo químico del ácido fólico, un nutriente. Para llevar a cabo su cometido, se enlaza con una enzima (*naranja*) implicada en la conversión del ácido fólico en adenina y guanina, dos elementos estructurales del ADN. De ese modo, el fármaco impide la formación de nuevo ADN y evita, por tanto, la división celular.



Ejemplos: metotrexato, fluoruracil, gemcitabina

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

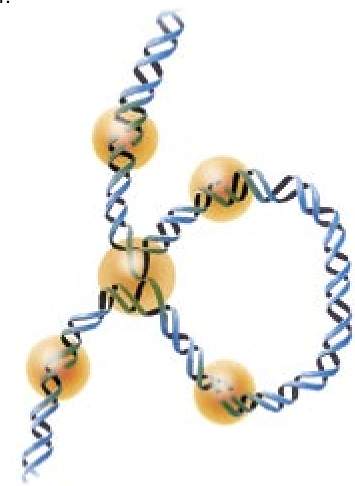
La replicación del material genético celular necesita de un medio que separe la doble hélice de ADN en dos cadenas. Se reserva esa segregación para la topoisomerasa (*naranja*). Esta enzima especial corta transitoriamente una cadena, pasa la otra por el hiato abierto y vuelve luego a pegar los extremos libres. Las sustancias que inhiben la capacidad que tienen las enzimas topoisomerasas de empalmar los segmentos cortados posibilitan la fracturación generalizada de las cadenas de ADN en las células en división, proceso que provocará la muerte de estas células.



Ejemplos: doxorrubicina, CPT-11

AGENTES ALQUILANTES

Ciertos compuestos (*naranja*) forman enlaces químicos con elementos estructurales del ADN y alteran la configuración normal en doble hélice de la molécula de ADN. Tal agresión puede resultar en roturas y enlaces indebidos entre cadenas o en el interior de una misma. Si este fenómeno no puede corregirse con los diversos mecanismos de reparación del ADN de que dispone la célula, la lesión provocada por los fármacos pondrá en marcha el programa de suicidio celular.

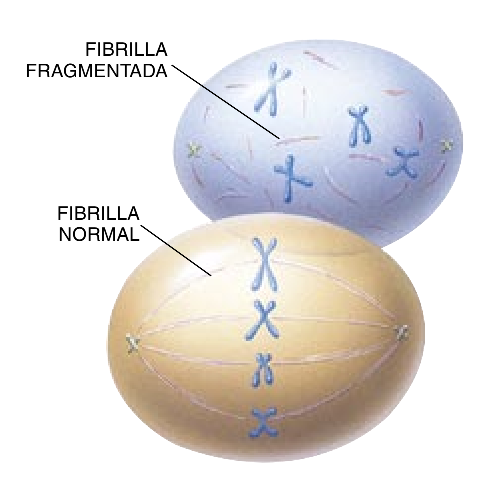


Ejemplos: clorambucil, ciclofosfamida

Otro tipo de aproximación medicamentosa evita muchas de las dificultades asociadas a la quimioterapia, si bien sólo es válida para algunas formas de cáncer. Este enfoque alternativo se basa en la actuación sobre el sistema endocrino. La mama y la próstata son glándulas reguladas por hormonas sexuales. El cáncer que se desarrolla en estos tejidos puede, por tanto, responder a tales hormonas. Podemos sacar partido de esa sensibilidad y, así, prescribir antiestrógenos a las mujeres que presenten cáncer de mama y administrar a los varones con cáncer de próstata fármacos que provoquen un bloqueo androgénico. Esa terapia endocrina opera sólo sobre tejidos con receptores para hormonas específicas, lo que explica la relativa levedad de sus efectos colaterales. Por otra parte la terapia hormonal es aplicable sólo a pacientes con tumores de estos tejidos y tampoco a todos ellos. Algunos tumores de mama o próstata incluyen células hormonoindependientes cuya proliferación no es menos peligrosa.

ALCALOIDES VEGETALES

Ciertas sustancias de origen vegetal llegan a inhibir la división celular si se unen a la tubulina. Esta proteína forma, como su nombre indica, fibrillas microtubulares (*rosa*) que ayudan a orquestar la división celular. Estas fibras arrastran los cromosomas de ADN duplicados hacia los extremos opuestos de la célula progenitora. De esta manera se asegura que cada célula hija reciba una dotación completa del patrimonio genético. Los fármacos que obstaculizan la reunión o disgregación de las fibras de tubulina impiden la división normal de las células.



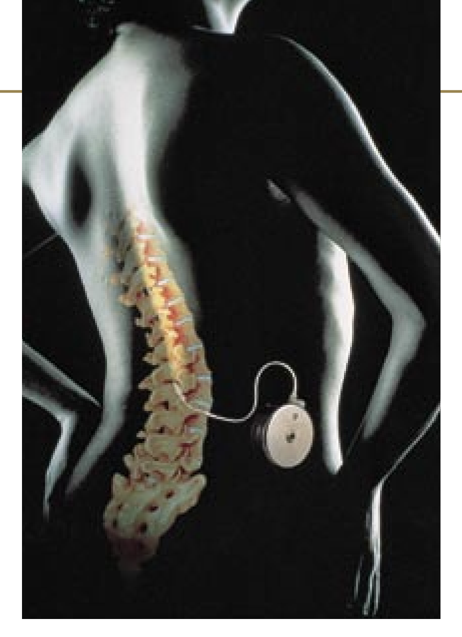
Ejemplos: vinblastina, vinorelbina, paclitaxol. docetaxol

La mayoría de los tumores sólidos se pueden clasificar en función de su grado de desarrollo en el momento del diagnóstico. En general, los tumores pequeños que no han alcanzado en su diseminación los ganglios linfáticos ni otras sedes lejanas se consideran de estadio uno. Tumores que han progresado, han adquirido un tamaño mayor y han interesado nódulos linfáticos se ordenan en los estadios dos y tres. En los tumores en estadio cuatro se detectan metástasis en otras partes del organismo.

En la detección precoz se recurre a la intervención quirúrgica y la radioterapia para la eliminación del foco primario y, si es necesario, de los ganglios linfáticos. En pacientes con tumores de estadio cuatro, el pronóstico acostumbra ser poco halagüeño y el tratamiento suele encaminarse únicamente a eliminar los síntomas más inmediatos y prolongar en la medida de lo posible la vida del enfermo. (La quimioterapia suele ser útil en estos casos avanzados.) El tratamiento de los estadio intermedios no es generalizable y el ensayo de nuevos métodos se produce a un ritmo vertiginoso. Estos pacientes suelen curar totalmente, sin que se observe traza alguna del tumor. Pero en algunos esta recuperación será transitoria y previa a la recurrencia del cáncer, cuyo origen hay que buscar en depósitos tumorales microscópicos. Estas células tumorales, presentes en el momento del diagnóstico, permanecieron ocultas y terminaron por proliferar sin control.

Hoy en día está cada vez más en boga la terapia combinada en pacientes con tumores de grados intermedios. Esta modalidad se basa en la colaboración de un amplio espectro de especialistas —oncólogos, cirujanos, patólogos y radiólogos— cuya coordinación en el ataque supone un auténtico desafío logístico.

La combinación más frecuente de tratamientos anticancerosos es la de cirugía o radioterapia, seguidas de quimioterapia. Posiblemente, el mejor ejemplo de esta aproximación nos lo ofrezca el tratamiento acostumbrado del cáncer de mama. La extirpación quirúrgica del tumor y de una porción del tejido sano circundante, combinada con radioterapia y quimioterapia, ha mejorado la cifra de curaciones y posibilitan, en la mayoría de los casos, la conservación de la mama. Estrategias parecidas han permitido aumentar el porcentaje de sanaciones del cáncer colorrectal y de algunas formas de cáncer de huesos y de tejidos blandos.



1. LAS BOMBAS IMPLANTABLES, situadas bajo la piel del abdomen o del tórax del enfermo, permiten la perfusión continua de fármacos y narcóticos. Gracias a ese método se alivia el dolor que provocan los tumores crónicos, incurables.

Una modalidad de terapia combinada más reciente, la quimioterapia por inducción, consiste en el empleo inicial de la quimioterapia, seguida de cirugía o radioterapia. Mediante este método, el oncólogo valora la eficacia del fármaco en función de la velocidad de reducción del tumor primario.

La quimioterapia por inducción facilita el tratamiento muy precoz de las células cancerosas diseminadas por el organismo (micrometástasis sistémicas). En algunos casos puede llegar a hacer innecesario el abordaje quirúrgico o, cuando menos, minimizarlo. Hasta ahora se había tratado a los pacientes con formas avanzadas de cáncer de cabeza y cuello con cirugía y radioterapia, con el resultado frecuente de que sucumbían a la enfermedad. Las personas que sobrevivían a la cirugía radical quedaban a veces incapacitadas para hablar. La quimioterapia por inducción seguida de radioterapia puede alcanzar tasas de supervivencia parecidas sin acarrear efectos tan devastadores. Esta técnica también ha obtenido éxito en el tratamiento del cáncer de pulmón y de vejiga urinaria. En este último caso puede evitar la extirpación de la vejiga. Análogamente, la terapia hormonal por inducción, si se continúa con irradiación o cirugía, puede resultar eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata.

La quimioterapia y la terapia hormonal pueden simultanearse con

cirugía o radioterapia. Esta modalidad, conocida por quimiorradioterapia concomitante, adquiere notable interés ante tumores reacios a la cirugía o la radioterapia solas (esto es, cánceres que sobrevivirían a tales prácticas o hayan proliferado en metástasis). En el tratamiento del cáncer de esófago, por ejemplo, la quimiorradioterapia concomitante se ha demostrado más eficaz que la sola radioterapia. El empleo adicional de quimioterapia reduce en estos casos las probabilidades de recidiva local o en cualquier otra parte del organismo.

En la oncoterapia actual se van abriendo paso técnicas microquirúrgicas de mínimas incisiones e instrumentos refinados que permiten ver e intervenir muy dentro del organismo. Merced a los nuevos métodos, muchos pacientes se ahorrarán el trauma que les producía la cirugía tradicional. Sin embargo, es en quimioterapia y en radioterapia donde cabe esperar avances más espectaculares si se consigue incrementar la eficacia de estos tratamientos a la hora de destruir células cancerosas sin afectar de manera permanente a los tejidos sanos. Algunos de estos avances pueden necesitar varios años hasta conseguir su aplicación rutinaria, pero otros parecen estar a un solo paso de alcanzarla.

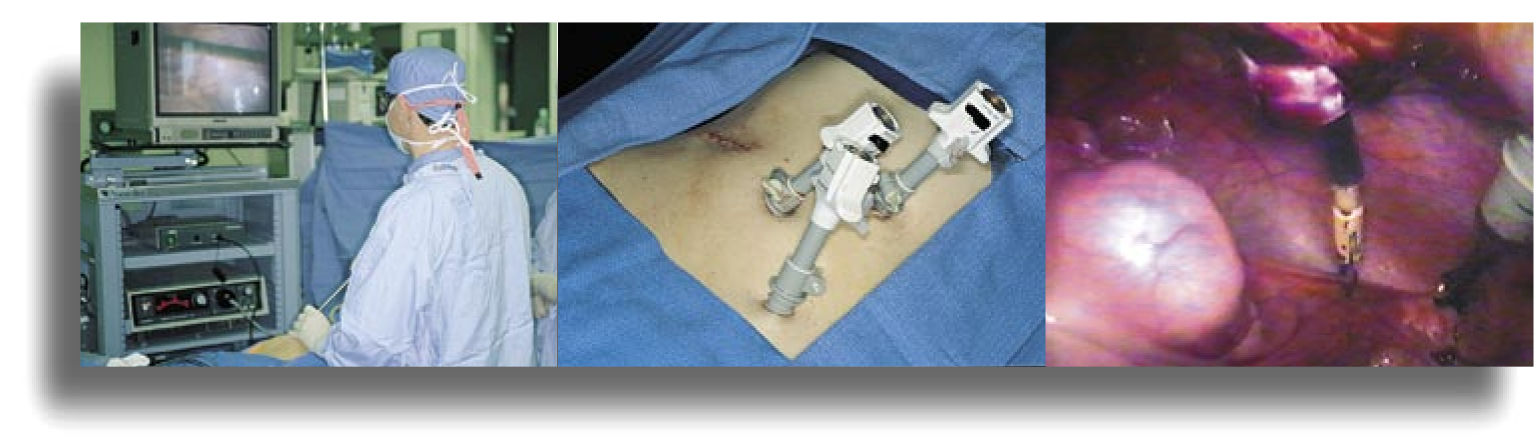
A medida que se pueden diseñar estrategias cada vez más específicas para cada enfermo, el avance en radioterapia se hace más notorio. Las innovaciones técnicas en particular permiten ya enfocar con suma precisión los haces de radiación dirigidos contra el tumor, preservando la integridad de los tejidos circundantes. Esas técnicas se agrupan bajo el epíteto unificador de radioterapia conforme; y en efecto, el haz emitido se adecua cabalmente a la forma del tumor.

La radioterapia conforme reclama un protocolo de técnicas refinadas. Así, hay que empezar por determinar la configuración tridimensional del tumor mediante radiografías tomográficas o resonancias magnéticas. Esta información se almacena digitalmente para confeccionar un detallado plan de tratamiento que especifica la dirección y morfología del haz, así como la intensidad y duración de la irradiación. Se persigue maximizar la dosis de radiación absorbida por el tumor y minimizar la recibida por el tejido circundante. El tratamiento se administra con un acelerador lineal controlado por ordenador; los aceleradores, de fácil manejo en su servicio al paciente, son aparatos bastante compactos que generan rayos X de alta intensidad.

La radioterapia conforme permite al equipo de clínicos, radiólogos y terapeutas incrementar sin peligro la dosis —y con ella las probabilidades de curación— empleada para tumores prostáticos sin que se produzca un aumento paralelo (de hecho, a veces se consigue una reducción) de las lesiones producidas en el tejido sano. Grupos de investigadores están aplicando de forma experimental esta técnica a muchos otros tumores locales e, incluso, a metástasis múltiples, siempre y cuando sean pocas. Otra técnica reciente de radioterapia conforme posibilita el tratamiento de tumores cerebrales por medio de un bastidor especial que se fija directamente al cráneo del paciente. La fuente emisora de rayos X se enfoca con respecto a ese bastidor fijo, y de ese modo los técnicos pueden apuntar con suma exactitud el haz durante cada sesión.

Los pilares de la radioterapia son, sin duda alguna, los rayos X y los rayos gamma. Pero también resulta la radiación de protones y neutrones. Los protones alcanzan los tumores mejor que los rayos X. Por su parte, los neutrones muestran mayor potencia contra ciertos tipos de cáncer. Aunque está por ver la eficacia definitiva del empleo de tales partículas, la investigación ya realizada da pie a esperar buenos resultados en el tratamiento de ciertos tumores. Así, los protones son recurso idóneo para tratar tumores espinales pequeños, próximos a estructuras vitales; la irradiación con neutrones se ha demostrado adecuada en tumores de las glándulas salivales.

El desarrollo de nuevos fármacos hará avanzar la quimioterapia. Recientemente se han introducido para uso clínico los taxanos, compuestos anticancerosos derivados del tejo y de probada eficacia en el tratamiento del cáncer de ovario y de mama en fase tardía. Los derivados del camptotecano se han mostrado prometedores contra el cáncer pulmonar y colorrectal. Estos dos grupos de fármacos tienen mecanismos de acción que difieren de los desarrollados por agentes quimioterapéuticos anteriores. Mejoras en los procedimientos de administración de los medicamentos pueden también aumentar las tasas de



2. LA CIRUGIA DE COLON requería tradicionalmente una gran incisión para abrir totalmente el abdomen del paciente. En la actualidad, las operaciones asistidas por laparoscopia permiten un tratamiento menos traumático del cáncer de colon. Los médicos aplican ya de forma rutinaria esa técnica (*izquierda*). Como se puede observar, los instrumentos quirúrgicos penetran por agujeros pequeños practicados en la pared abdominal (*centro*). Mediante la monitorización de imágenes de vídeo del interior del abdomen del paciente, previamente insuflado, los cirujanos apartan una sección del intestino de la pared abdominal (*derecha*). Se saca parte del intestino fuera del cuerpo a través de una pequeña incisión y extirpan el segmento canceroso.

curación. Citemos, a este respecto, la infusión intravenosa prolongada mediante la implantación de bombas; semejante exposición del tumor al fármaco durante un período de tiempo mayor de desarrollo y vulnerabilidad redundaría en mejores resultados.

Otras líneas de trabajo en curso, dentro del ámbito de la quimioterapia, se centran en minar la resistencia a los fármacos. Las hay también que consideran la búsqueda de drogas que impidan un aporte de sangre adecuado o que faciliten que el propio sistema inmunitario combata el tumor. Asimismo, han comenzado ya los análisis clínicos de nuevos agentes "diferenciadores", que, en vez de destruir las células tumorales, promueven en ellas la diferenciación terminal: las células pierden su capacidad de dividirse y se limitan a realizar una sola función, lo mismo que la mayoría de las células del organismo. Los agentes diferenciadores ofrecen una terapia química mucho menos lesiva que los fármacos citotóxicos al uso.

Se han conseguido importantes progresos en la disminución de los efectos secundarios tóxicos y en el perfeccionamiento de las medidas de apoyo para los pacientes sometidos a quimioterapia. En este contexto, se han desarrollado medicamentos mucho más potentes para prevenir el vómito. La quimioterapia afecta típicamente a las células que tapizan el tracto digestivo, que presentan un elevado índice mitótico, por lo que no debe extrañar que la sensibilidad oral y las diarreas sean frecuentes efectos colaterales. El desarrollo de nuevos fármacos que estimulen el crecimiento y la reparación de las células de revestimiento permitiría tratar estas causas de toxicidad, no sólo sus síntomas.

Está en fase de experimentación el empleo de distintos factores de crecimiento que estimulan la recuperación, tras la quimioterapia, de las células precursoras de la sangre en la médula ósea. Serían de gran utilidad medicamentos que incrementaran la producción de leucocitos, para evitar las complicaciones derivadas de la infección. Se ha observado que uno de los fármacos ensayados aviva la producción de plaquetas por parte de la médula ósea, de enorme interés para preservar la coagulación. Más aún, se está difundiendo la administración de dosis elevadas de quimioterapia, con la correspondiente protección de las células precursoras sanguíneas, en aquellos casos en que resulta ineficaz el tratamiento con los niveles habituales.

SAMUEL HELLMAN y EVERETT E. VOKES pertenecen al claustro docente de la Universidad de Chicago. Antes de entrar en el departamento de radiación y oncología celular de Chicago en 1988, Hellman dio clases de su especialidad en la facultad de medicina de la Universidad de Cornell. Vokes, por su parte, estudió la carrera en Bonn, formación que completó en el hospital de la Universidad del Sur de California en Los Angeles.

No se deben despreciar las posibilidades que ofrece la detección precoz para elevar la tasa de curación, pues es entonces (cuando el tumor aún es pequeño, menos agresivo y menos probable también la existencia de metástasis) el momento ideal para la terapia. Se han conseguido importantes avances en el empleo de las técnicas de formación de imágenes para diagnosticar el cáncer. Por fin, el desciframiento de las bases genéticas del cáncer facilita la realización de pruebas para determinar la susceptibilidad innata a desarrollar determinados tumores, detectar con prontitud su aparición y ponderar su gravedad una vez manifestados.

Buena parte de este número monográfico de *Investigación y Ciencia* está dedicada a la profundización en el conocimiento de la base molecular y genética del cáncer. Este paso dado hacia delante deberá engendrar terapias más eficaces y, a la postre, estrategias para la prevención del cáncer. A corto plazo, los médicos deberán disponer de marcadores moleculares y genéticos para establecer la gravedad potencial de los tumores y sus posibilidades de respuesta ante los diferentes tratamientos.

La terapia génica abre un nuevo campo en el tratamiento del cáncer. En colaboración con sus colegas de Chicago, los autores de este artículo investigan la viabilidad de combinar radiación con terapia génica, con la vista puesta en el empleo de emisión de haces que disparen la producción de proteínas tóxicas para las células neoplásicas en lugares específicos del organismo. Lo hemos conseguido ya en animales de experimentación mediante la introducción, en tejido tumoral, de un gen "inducible por radiación", especialmente diseñado para activarse (esto es, para iniciar la síntesis de la proteína que codifica) tras la mera exposición a la radiación. Esta terapia génica regional, así se llama la técnica en cuestión que en breve entrará en la fase de ensayo clínico, debería incrementar considerablemente la eficacia y especificidad de la radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Suele recurrirse a la metáfora de la guerra para describir la investigación del cáncer. La comparación, mal traída a veces, arroja luz, sin embargo, sobre el estado actual de la cuestión desde la óptica médica. Durante la segunda guerra mundial, hubo un período precedente al Día D en el que los aliados hicieron avances importantes, pero no se había desatado una auténtica ofensiva. Mirando los mapas de los teatros de operaciones, alguien podría afirmar que las batallas ganadas en Africa o Italia apenas suponían progreso importante. Pero se habían producido ya notabilísimos avances en mejora del armamento y preparación de las unidades que habían de desembarcar en Europa occidental.

Los modestos avances y el limitado éxito obtenidos en el tratamiento del cáncer no reflejan el enorme desarrollo de las herramientas que investigadores y profesionales de la medicina tienen en sus manos. Es difícil hoy predecir las consecuencias de este o aquel descubrimiento, pero sí se pueden garantizar los beneficios acumulativos en oncoterapia. Conviene, sin embargo, ser realista en cuanto a las expectativas. Aun cuando no podamos desechar la posibilidad de un tratamiento directo y universal que resulte eficaz contra todo tipo de cáncer, nos parece muy improbable que ese remedio aparezca en un futuro próximo. Más cerca de lo que la gente cree estamos de conocer una amplia batería de tratamientos específicos y menos tóxicos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

RESISTENCIA ONCOLÓGICA A MÚLTIPLES DROGAS. Norbert Kartner y Victor Ling en *Investigación y Ciencia*, mayo, 1989, págs. 16-24.

CANCER: PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY. Cuarta edición. Dirigido por V. T. DeVita, Jr., S. Hellman y S. A. Rosenberg. J. B. Lippincott, 1993.

BIOLOGIC THERAPY OF CANCER. Segunda edición. Dirigido por V. T. DeVita, Jr., S. Hellman y S. A. Rosenberg. J. B. Lippincott, 1995.

¿Cuándo está indicado un trasplante de médula ósea?



En los países industrializados, cada año se cuenta por miles el número de pacientes a los que su médico les explica que un trasplante de médula ósea, y no la terapia acostumbrada, podría erradicar la enfermedad que les preocupa. Los efectos colaterales de un trasplante de médula —en fase experimental todavía en ciertos tipos de cáncer— pueden adquirir relevancia, ser incluso letales. Pero una persona joven y sana en todo lo demás, enfrentada a una enfermedad mortal, no dudará en acogerse a esta posibilidad de curación.

Tiempo atrás, la expresión "trasplante de médula ósea" se refería a la médula contenida en las cavidades óseas; hoy designa el trasplante de células madre. La médula ósea es rica en células madre hematopoyéticas, células precursoras que se multiplican y se diferencian en los distintos componentes celulares de la sangre: eritrocitos, portadores de oxígeno; leucocitos, que combaten las infecciones, y plaquetas, implicadas en la coagulación. Aunque algunas circulan por la sangre, la sede propia de las células madre es la médula, donde generan un caldo de células sanguíneas en desarrollo.

Son varias las enfermedades que afectan a la médula ósea. La anemia aplástica produce un estado en el que la médula degenera en tejido cicatrizal y no es capaz de generar suficientes células sanguíneas. La leucemia, literalmente "leucocitos" (*leuc*) "en exceso en la sangre" (*emia*), es otra de las diferentes patologías que tienen su origen en una alteración medular. La quimioterapia y radioterapia, aplicadas en distintos tipos de cáncer, pueden dañar también la médula. Las células sanguíneas producidas en la médula ósea se encargan de la lucha contra bacterias, virus y otros invasores; son también responsables de la coagulación. Por eso mismo, se entiende que de la lesión de la médula ósea resulte un elevado riesgo de muerte por infección, hemorragia o ambas.

Cuando es la propia médula la que se encuentra enferma, el trasplante persigue su substitución por tejido medular sano cedido por un donante. En otros casos, con el trasplante de médula se busca compensar los efectos tóxicos de una quimioterapia de insólita intensidad. Niveles altísimos de medicación no sólo destruyen las células cancerosas, sino también las de multiplicación rápida, como las precursoras de las células sanguíneas, las del cabello y las que tapizan la cavidad oral, el estómago o los intestinos. Los efectos colaterales derivados (caída del cabello, náuseas o diarrea) pueden ser desagradables, si no algo peor. Pero es mucho más seria la situación de un paciente con una cantidad insuficiente de células sanguíneas, que podría morir en pocas semanas por infección o hemorragia. Los trasplantes de células madre que siguen a un tratamiento quimioterapéutico ayudan a acelerar la recuperación de los niveles sanguíneos habituales.

Al acometer un trasplante, se empieza por extraer células madre de un donante o del mismo paciente, células que pueden proceder de la médula o directamente de la sangre. Se somete al paciente a una radiación muy intensa o a fuertes dosis de quimioterapia para aniquilar todas las células cancerosas. A continuación, se inyectan las células madre en el torrente circulatorio. Estas emigran hacia las cavidades óseas y regeneran la médula. En dos semanas suele recuperarse la médula resembrada con células madre procedentes de la sangre; tarda cinco si las células trasplantadas son de médula. (Los investigadores atribuyen esa diferencia de tiempo a un supuesto mayor grado de maduración de las células precursoras que circulan por la sangre.) En consecuencia, es menor el número de pacientes trasplantados con células precursoras procedentes de la sangre que mueren en el período vulnerable que sigue al tratamiento, cuando las células, todavía muy escasas, se ven incapaces de contener la irrupción de una infección. Lamentablemente, a veces es preciso emplear médula ósea, porque no se pueden encontrar en la sangre suficientes células precursoras para un trasplante cabal.

Un paciente con la médula ósea lesionada puede recibir células precursoras procedentes de un hermano o de otra persona con un tipo de tejido compatible. Es lo que se conoce por trasplante alogénico. Pero aunque los marcadores mayores de histocompatibilidad —analizados en un procedimiento llamado tipificación del antígeno humano leucocitario (HLA)— ofrezcan una compatibilidad perfecta, puede seguir habiendo incompatibilidades menores. En este caso, las células inmunitarias producidas

DONANTE
CELULAS MADRE (DE LA SANGRE O DE LA MEDULA OSEA)
TRASPLANTE
QUIMIOTERAPIA O RADIACION
PACIENTE

EL PROCESO DE TRASPLANTE empieza con la extracción de células madre del propio paciente o de un donante. Estas células hematopoyéticas se almacenan durante la destrucción de las células cancerosas, para después implantarlas en el paciente y acelerar así la recuperación de su médula ósea.

por las células precursoras donadas pueden reconocer el tejido huésped como extraño y atacarlo, lesionando la piel, el intestino y el hígado. El riesgo de que se produzca agresión (o enfermedad) del injerto contra el huésped (*graft versus host disease,* GVHD) aumenta si el donante no tiene relación de parentesco con el receptor. También se corre un peligro mayor en pacientes de cierta edad.

Para salir al paso de la probabilidad de que se desencadene la agresión del injerto contra el huésped, el clínico mezcla células del donante con tejido del receptor: sólo se aceptan donantes cuyas células no producen reacción alguna. Pese a todo, en aproximadamente la mitad de los casos se desencadena una GVHD severa que lleva a la muerte a un 20-30 % de los receptores de tejido alogénico, porcentaje que aumenta si la compatibilidad no es perfecta. Por ello puede parecer extraño que presentaciones suaves o moderadas de la agresión del injerto contra el paciente resulten beneficiosas para pacientes afectos de leucemia. Los nuevos leucocitos atacan también a las células leucémicas, produciéndose un efecto de injerto contra leucemia (GVL) que reduce el riesgo de recidiva.

Se habla de un trasplante singénico en el caso de que el donante sea un gemelo idéntico. En esa hipótesis nos hallaríamos ante una compatibilidad completa. (Estas células se consideran inocuas por cuanto no pueden acarrear la enfermedad de injerto contra huésped. Ahora bien, como tampoco puede aparecer el efecto de injerto contra leucemia, los receptores presentan mayor riesgo de recidiva.) Las células madre hematopoyéticas también pueden encontrarse en la placenta y en el cordón umbilical cortado al recién nacido. Los trasplantes con células extraídas de la sangre del cordón se distinguen por su bajo riesgo de GVHD. El número de células madre obtenidas de una placenta puede bastar para el trasplante en un niño, pero resulta insuficiente para un adulto.

La forma habitual de trasplante de médula es el trasplante autólogo. Las células madre se extraen del propio paciente antes de la quimioterapia. La compatibilidad es perfecta y no existe riesgo de enfermedad de injerto contra huésped. Desgraciadamente, la médula de un paciente con cáncer puede estar contaminada por células tumorales y, en teoría, es posible la recidiva (en la práctica no es posible dilucidar si la recidiva obedece a la contaminación medular o la existencia de células neoplásicas que hayan sobrevivido a la quimioterapia). En conjunto, los pacientes a los que se ha practicado un trasplante autólogo tienen el menor riesgo de muerte por complicaciones. En el cáncer de mama, la mortalidad de estos pacientes oscila entre el 1 % y el 7 %; ronda el 10 % en los linfomas.

Los trasplantes de médula han entrado en una fase de normalización para determinados tumores, muy pocos. La investigación en curso, sin embargo, asegura la ampliación de ese cupo. En el tratamiento de varios tipos de cáncer, el médico sólo decide practicarlo si el paciente puede tolerarlo. Por ejemplo, el trasplante alogénico de médula ósea es el único tratamiento de la leucemia mieloide crónica, en el que quedan interesados los leucocitos, encargados de hacer frente a las bacterias. Se suele preferir el trasplante alogénico en pacientes con anemia aplástica severa o con mielodisplasia (una enfermedad caracterizada por la presencia de células anómalas en la médula y que suele degenerar en anemia aplástica o en leucemia).

La combinación de altas dosis de quimioterapia o de radioterapia y trasplante autólogo resulta beneficiosa en el tratamiento del mieloma, de las recurrencias de la enfermedad de Hodgkin y del linfoma no-Hogdkin agresivo (neoplasia del sistema linfático). Otros tumores que responden a la combinación de terapia intensiva y trasplante de células madre son el cáncer de testículo avanzado o recurrente y el neuroblastoma —un cáncer infantil que, a partir de cierto grado de desarrollo, no puede ser tratado con quimioterapia habitual.

En otros tumores, los resultados obtenidos con terapia y trasplante, aunque prometedores, están envueltos por la controversia. En Norteamérica, la mayoría de los trasplantes de médula se realizan en pacientes con cáncer de mama. La quimioterapia tradicional puede controlar la enfermedad durante algunos años, una decena por lo común, en aquellas mujeres en las que se ha producido metástasis. Pero todas ellas sufren un desenlace fatal. Según el Registro de Trasplantes Autólogos de Médula Osea de Norteamérica, un 15-20 % de las pacientes estaban todavía en fase de remisión cinco años después de un trasplante de médula. Los investigadores son conscientes de que estos datos pueden estar sesgados por la selección de mujeres relativamente sanas como candidatas al trasplante. Pero otro pequeño ensayo clínico aleatorio realizado en Sudáfrica y publicado en 1995 señalaba una tasa de supervivencia a los tres años mayor en aquellas pacientes con cáncer de mama a las que se les había practicado un trasplante de médula que en las que habían sido tratadas mediante la acostumbrada quimioterapia.

La escasez de estudios aleatorios sobre la eficacia de los trasplantes de médula ósea en afectas de cáncer de mama ha hecho de este tratamiento uno de los asuntos más discutidos de la medicina moderna. En la actualidad se están desarrollando más de diez ensayos clínicos aleatorios a gran escala, algunos de los cuales valoran los trasplantes en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y en sus formas que han producido metástasis. Pero los investigadores norteamericanos están encontrando problemas a la hora de reunir un número suficiente de pacientes para estos estudios. Algunas mujeres no quieren correr el riesgo de formar parte del grupo de control —por no recibir lo que consideran el tratamiento más adecuado— y otras rechazan el trasplante hasta que no se demuestre que es una opción mejor. De todas formas, las dudas no se disiparán hasta que concluyan estos ensayos clínicos.

En otros tipos de cáncer, los pacientes con pocas posibilidades de supervivencia con los tratamientos habituales pueden tratarse con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea en el contexto de estudios de investigación. Entre estos tumores se incluyen el cáncer de ovario y tumores cerebrales.

Investigaciones recientes han incrementado la esperanza de poder reducir uno de los riesgos derivados del trasplante de médula. Según un artículo del *New England Journal of Medicine* del 3 de agosto de 1995, se está intentando cultivar *in vitro* las células madre extraídas. El paciente recibiría así una combinación de células madre y células maduras que evitaría el período durante el cual está expuesto a infección. De momento, sin embargo, los efectos colaterales son descorazonadores y el paciente debería optar por el trasplante de médula sólo si la enfermedad obliga a tratamiento de por vida y los beneficios de la intervención superan los posibles riesgos. A pesar de esto, para algunos enfermos con pocas esperanzas, el trasplante de médula ósea abre una puerta a la ilusión. *—Karen Antman*

Tipos de cáncer muy comunes

El tratamiento de un tumor resulta más eficaz si se detecta precozmente. Esta es la razón por la que se recomienda que todas las personas de más de cuarenta años se sometan a una revisión general una vez cada doce meses. En tales exámenes se puede descubrir un cáncer antes de que manifieste síntoma alguno. (Entre los veinte y los cuarenta años la revisión debería realizarse cada 36 meses.) La personas que presentan alguno de los síntomas que se describen deberían buscar consejo médico. Sépase, sin embargo, que ninguno de los síntomas que se reseñan basta por sí solo para asegurar la presencia de un cáncer. El diagnóstico correcto sólo puede realizarlo el oncólogo experimentado.

Hay rasgos que comparten casi todos, si no todos, los tumores. El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la edad. La curación plena de un tumor sólido, sin que quede en el organismo la menor huella, se hace tanto más difícil cuanto mayor es el grado de desarrollo del cáncer. Las metástasis a distancia son más graves que el confinamiento local o la ausencia de diseminación. (La magnitud de diseminación de un cáncer queda determinada por su estadio.) Importa, además, escudriñar las características microscópicas del tumor para establecer su agresividad.

El tratamiento del cáncer incluye:

• **Cirugía**, para extirpar el tumor o el tejido afectado. Es la práctica indicada para la mayoría de tumores sólidos.

• **Quimioterapia**, esto es, el empleo de fármacos para destruir las células neoplásicas. Concurre en el tratamiento de muchos tumores. Existen varias clases de medicamentos anticancerosos que operan a través de distintos procesos, aunque el más frecuente estriba en el bloqueo de la capacidad autorreplicativa de las células tumorales. Suele recomendarse la combinación de diversas drogas para vencer, atacando desde distintos flancos, las defensas del tumor. Los fármacos pueden administrarse concentrados en la zona tumoral o introducirse en el organismo de la manera acostumbrada.

• **Radiación**, para destruir células tumorales. Aunque constituye en ocasiones el núcleo del tratamiento, lo habitual es que acompañe a otros métodos terapéuticos. La irradiación del tumor puede realizarse desde fuera del organismo; puede aplicarse también instalando en la región tumoral píldoras o fluidos radiactivos.

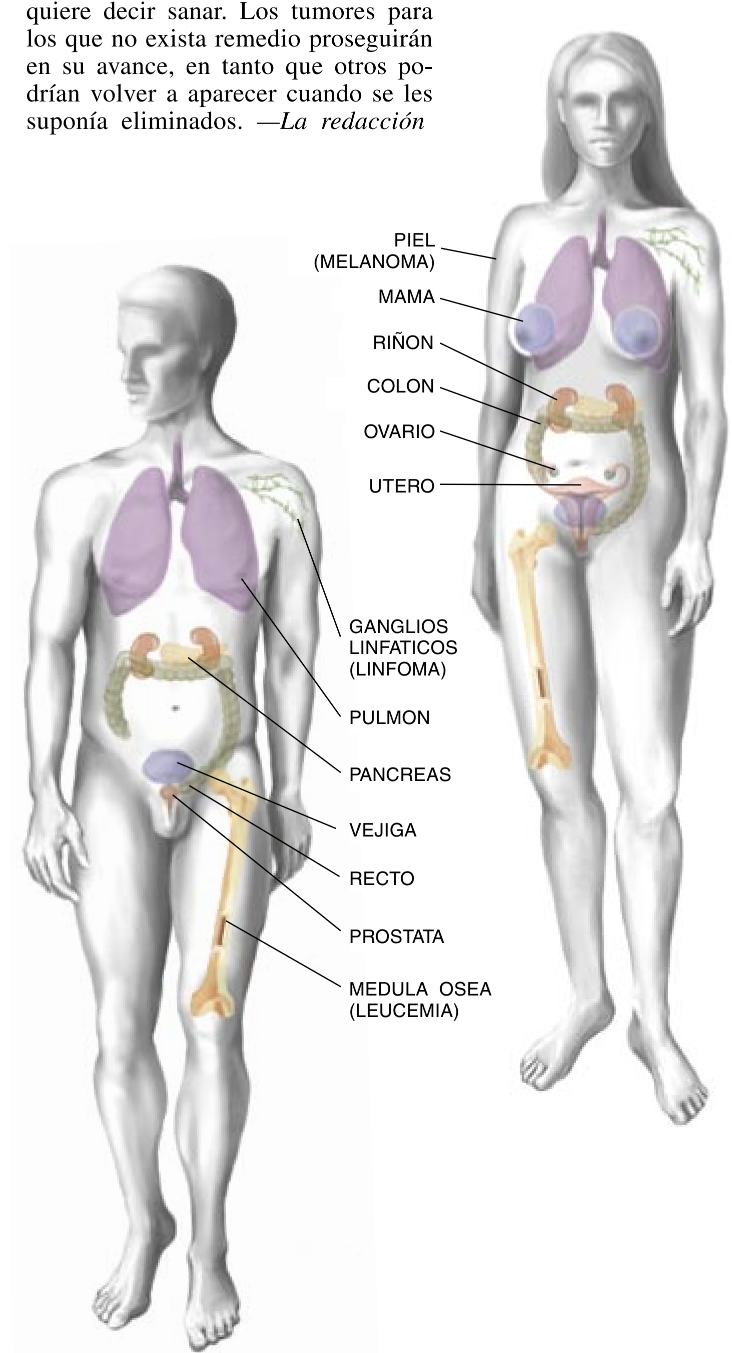
• **Terapias biológicas**, que se fundan en sustancias complejas que se encuentran en los organismos. Abarcan, por ejemplo, la inmunoterapia, que persigue la sensibilización del sistema inmunitario para que desencadene el ataque contra el tumor.

• **Terapias de bloqueo endocrino y de suministro complementario de hormonas**, cuyo ámbito de aplicación se centra en la velocidad de crecimiento, multiplicación y muerte de las células tumorales.

• **Trasplante de médula ósea**. Aunque no constituye una terapia en sentido estricto, se recurre a ella para reforzar el sistema hematopoyético de los pacientes que se han sometido a grandes dosis de radiación o quimioterapia y lo tienen, pues, peligrosamente debilitado. Las células sanas destinadas al trasplante pueden proceder de otras personas (donación alogénica) o de muestras de la sangre o médula ósea del propio paciente extraídas de antemano (donación autóloga).

Las tablas de supervivencia se expresan en proporciones relativas. Los valores se refieren a la proporción de enfermos que se espera pervivirán transcurrido determinado tiempo comparada con una población similar exenta de cáncer. A modo de ejemplo: si la tasa relativa de supervivencia a los cinco años para un cierto tipo de cáncer es del 50 %, querrá decirse que la mitad de un grupo de pacientes considerado seguirá con vida en comparación con la población de la muestra que no padezca la enfermedad.

La supervivencia relativa refleja, pues, la mortalidad atribuible exclusivamente al cáncer, corrigiendo las muertes debidas a otras enfermedades o a accidentes. Desgraciadamente, sobrevivir más allá de cinco años no quiere decir sanar. Los tumores para los que no exista remedio proseguirán en su avance, en tanto que otros podrían volver a aparecer cuando se les suponía eliminados. —*La redacción*



Cáncer de próstata

En el varón, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer.

Factores de riesgo: Aumentan con la edad; posiblemente una dieta rica en grasas. El cáncer de próstata puede presentar un patrón familiar, pero no está claro si se debe a factores genéticos o ambientales. En los negros, la incidencia es un 37 % mayor que en los blancos y, doble, su tasa de mortalidad.

Signos y síntomas de alarma: Chorro de orina débil, que se interrumpe o es difícil de controlar; aumento de la frecuencia de la necesidad de orinar (polaquiuria); micción dolorosa; dolor de espalda o pélvico.

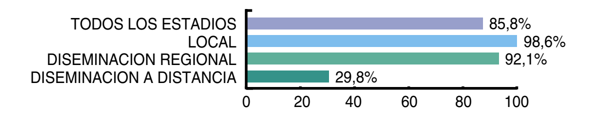
Detección y diagnóstico: todo varón mayor de cincuenta años debería someterse cada doce meses a un tacto rectal. La presencia en sangre de antígeno específico de la próstata (AEP) denuncia la existencia de anomalías prostáticas en estadios iniciales. El examen ecográfico transrectal puede corroborar la sospecha inducida por otras pruebas. La cantidad de ADN en células anómalas constituye un índice de la agresividad potencial del tumor.

En estudio: El análisis genético exhaustivo de las células cancerosas puede ayudar a ponderar su agresividad.

Tratamiento actual: La extirpación quirúrgica de la glándula prostática se ha convertido ahora en opción de rutina. Muy extendida como técnica alternativa a la prostatectomía, o en combinación con ésta, encontramos la radioterapia. Contra la enfermedad metastásica se pueden emplear fármacos que bloquean la acción trófica ejercida por las hormonas masculinas sobre las células cancerosas.

En estudio: Radioterapia con haces controlados para maximizar la dosis dirigida hacia el tumor con la menor exposición colateral. Radioterapia en combinación con hormonas. La finasterida, fármaco empleado para mejorar los síntomas derivados del crecimiento benigno de la próstata, puede prevenir el cáncer.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: El valor de la prueba del AEP en la detección de la enfermedad asintomática y cuál sea el mejor enfoque terapéutico de los tumores locales.

Cáncer de mama

En la mujer, el cáncer de mama es el más frecuente.

Factores de riesgo: Aumentan con la edad; mutaciones hereditarias de los genes *BRCA1* o *BRCA2*; menarquía precoz; menopausia tardía; no haber parido nunca o haberlo hecho por primera vez después de los treinta años; historia personal o familiar de cáncer de mama; posiblemente, dieta rica en grasas. Se observa un descenso de la mortalidad en mujeres blancas, especialmente si son menores de 65 años.

Signos y síntomas de alarma: Es típica la presencia de una masa indolora, pero en ocasiones puede existir dolor; cualquier cambio en la forma, color o textura de la mama o del pezón; secreción por el pezón; ablandamiento del pezón.

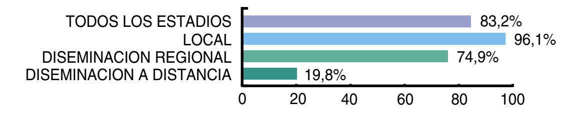
Detección y diagnóstico: Autoexamen y exploraciones clínicas de la mama; mamogramas. Los expertos recomiendan mamogramas anuales y revisiones de mama a todas las mujeres mayores de cincuenta años e incluso a algunas más jóvenes.

En estudio: Marcadores genéticos y moleculares y la densidad de los vasos sanguíneos de un tumor pueden ayudar a valorar la agresividad del mismo.

Tratamiento actual: En tumores locales, la mastectomía (extirpación del pecho entero) puede ser apropiada, si bien a menudo se prefiere la cirugía conservadora de la mama (extirpación del tumor y el tejido circundante, o tumorectomía) seguida de radiación local. Aunque las recurrencias son más frecuentes en los tumores tratados con cirugía conservadora, su posterior tratamiento por mastectomía presenta índices de supervivencia equivalentes a los de la mastectomía inicial. Cualquiera de estos dos métodos puede acompañarse de quimioterapia o terapia de bloqueo hormonal. Se considera de buen signo la presencia de niveles altos de receptores de las hormonas estrógeno y progesterona en las células tumorales, porque la terapia de bloqueo hormonal puede detener el crecimiento.

En estudio: Quimioterapia a altas dosis seguida de reconstitución de la médula ósea lesionada; quimioterapia previa a la cirugía; inmunoterapia, con inmunotoxinas incluidas (moléculas que combinan un agente tóxico con un anticuerpo que se una a las células tumorales); nuevas quimioterapias y nuevas combinaciones de medicamentos; el tamoxifeno, fármaco que suprime los efectos del estrógeno, puede ayudar en la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: Se empieza a contar con pruebas de detección de mutaciones hereditarias de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, pero todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre su uso. También se discute el valor de la quimioterapia en pacientes mayores o la relevancia de la mamografía rutinaria en pacientes menores de cincuenta años. Algunos estudios indican la posibilidad de que el tratamiento quirúrgico del cáncer durante la segunda mitad del ciclo menstrual arroje resultados más favorables.

CÁNCER DE PULMÓN

En Francia, España y Portugal la incidencia está aumentando de forma continuada, lo mismo en varones que en mujeres.

Factores de riesgo: Tabaco (ligado en un 85-90 % de todos los casos); exposición laboral al amianto y productos químicos orgánicos; exposición a radiación; exposición al radón (sobre todo en fumadores); humo de tabaco en el ambiente.

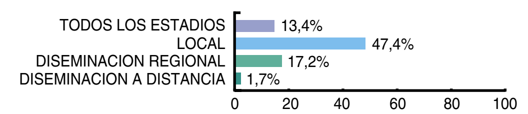
Síntomas y signos de alarma: Tos persistente; esputo manchado de sangre; respiración dificultosa; dolor en el tórax o en el hombro; cara o cuello hinchados; neumonía o bronquitis recurrentes.

Detección y diagnóstico: Placa radiográfica de tórax, análisis de células en el esputo, examen por fibra óptica de los conductos bronquiales.

Tratamiento actual: Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón: el cáncer de células pequeñas y el cáncer de células no pequeñas. El cáncer pulmonar de células pequeñas se propaga con rapidez; se prefiere la quimioterapia, como tratamiento único o combinado con radioterapia, a la cirugía. La radiación puede dirigirse hacia el tórax o el cerebro, para eliminar aquí las metástasis. En el cáncer local de células no pequeñas, los cirujanos pueden extirpar la parte del pulmón afectada, si bien son frecuentes las recurrencias. Radiación, quimioterapia, terapia de láser o una combinación de estos tratamientos son las otras opciones disponibles para tratar casos más avanzados.

En estudio: Varios agentes químicos nuevos (taxol, taxotero, topotecano, irinotecano y vinilrebina, entre otros) y algunos agentes biológicos (interleucina 2 e interferón). La terapia génica está empleando, en ensayos clínicos, aproximaciones "antisentido" para restablecer la actividad de la proteína supresora de tumores p53 o para inactivar oncogenes.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: Algunas entidades sanitarias, como la norteamericana FDA, que autoriza la comercialización de fármacos y alimentos, estudian la posibilidad de clasificar los cigarrillos entre las drogas adictivas y peligrosas, aunque cualquier movimiento en esa dirección habrá de encontrar una fuerte oposición política. Los sistemas de aireación pueden evitar que el radón, gas radiactivo común en la naturaleza, se acumule en los cimientos, si bien se discute la necesidad de tales equipos en las zonas donde los niveles de radón no sean excepcionales.

CÁNCER COLORRECTAL

Factores de riesgo: Historia familiar de cáncer colorrectal; pólipos o enfermedad inflamatoria intestinal. Se han vinculado con mutaciones genéticas específicas la poliposis adenomatosa familiar, que puede evolucionar en cáncer de colon, y el cáncer colorrectal hereditario no poliposo. El riesgo de padecer el tumor aumenta en zonas industriales y urbanas. Otros posibles factores son: falta de ejercicio físico, exposición a ciertos productos químicos, dieta pobre en fibra o rica en grasas.

Signos y síntomas de alarma: Sangre en las heces; cualquier cambio en los hábitos intestinales; molestias estomacales generales; pérdidas de peso injustificadas.

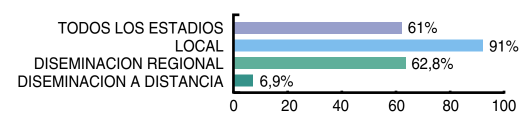
Detección y diagnóstico: Se recomienda a las personas mayores de cuarenta años que se sometan a un tacto rectal anual y al test de sangre en las heces, y a las mayores de cincuenta que se les practique una sigmoidoscopia. La colonoscopia y el enema de bario (para el estudio del intestino por medio de rayos X) están indicados en el caso de que se descubra algún posible problema. El pronóstico es malo si el intestino está obstruido o perforado o si, antes de la terapia, los niveles en sangre de ciertos marcadores (antígeno carcinoembrionario y el antígeno carbohidrato 19-9) son elevados.

En estudio: Pruebas genéticas de determinación del oncogén *ras*, cambios característicos que experimenta el ADN celular colorrectal y mutaciones que afecten a los procesos de reparación del ADN.

Tratamiento actual: Extirpación quirúrgica del tumor, procedimiento a veces combinado con radiación, quimioterapia o con ambas. En ocasiones puede ser necesaria la práctica de una colostomía. Si la neoplasia ha afectado a los ganglios linfáticos, el tratamiento qumioterapéutico con fluoruracil parece ser útil. La combinación de radioterapia y quimioterapia es la técnica que se emplea en el tratamiento de las formas intermedias y avanzadas del cáncer rectal. La eliminación quirúrgica de las metástasis hepáticas puede prolongar la vida de algunos pacientes.

En estudio: El empleo conjunto de quimioterapia e inmunoterapia se está estudiando en el postoperatorio de pacientes con ganglios linfáticos afectados. En este contexto cabe situar el empleo de inmunotoxinas, moléculas que combinan un agente tóxico con un anticuerpo que se une a las células tumorales. También se están evaluando las terapias biológicas y la cirugía preservadora del esfínter.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: El beneficio de la quimioterapia, cuando no existen pruebas de la afectación ganglionar, es dudoso. Se está estudiando la eficacia de la radiación en casos avanzados. En el tratamiento de las metástasis hepáticas se emplean en ocasiones bombas de fármacos e instiladores, aunque su eficacia no está ratificada.

Cáncer de vejiga

Factores de riesgo: Los blancos presentan el doble de riesgo de padecer un cáncer de vejiga que los negros; la probabilidad en los varones duplica, si no triplica, la de las mujeres. Este cáncer se desarrolla con una frecuencia 2-3 veces mayor en fumadores respecto a los no fumadores. Los trabajadores del caucho y del cuero y de la industria química y textil tienen un riesgo más elevado, como también peluqueros, maquinistas, trabajadores del metal, impresores, pintores y camioneros.

Signos y síntomas de alarma: Sangre en la orina (hematuria), micción dolorosa, necesidad imperiosa de orinar, aumento de la frecuencia de la micción (polaquiuria).

Detección y diagnóstico: Se puede detectar el tumor durante una exploración rectal o vaginal. A veces, se pueden descubrir células cancerosas en muestras de orina examinadas al microscopio. La citoscopia (examen de la vejiga mediante un instrumento que se inserta en la uretra) puede revelar áreas anómalas. La biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico.

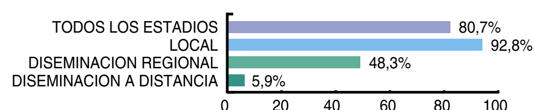
En estudio: Mutaciones en el gen *p53* que podrían indicar la agresividad del tumor, cambios en algunas proteínas del núcleo celular.

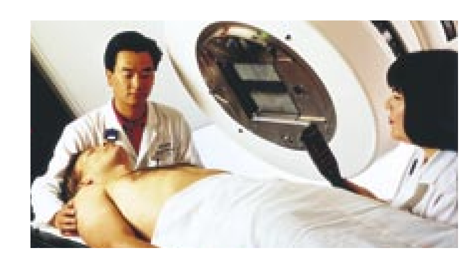
Tratamiento actual: El cáncer de vejiga en estadios iniciales y limitado a la pared puede eliminarse con la ayuda de un citoscopio. De haber varios tumores, puede procederse a su extirpación e instilar luego en la vejiga una solución con bacterias capaces de estimular el sistema inmunitario. También se pueden administrar fármacos anticancerosos directamente en el interior de la vejiga para reducir el riesgo de recurrencia.

Si hay obstáculos para la extirpación quirúrgica del tumor, puede pensarse en la radioterapia (desde una fuente emisora externa o con radioisótopos instalados en el interior de la vejiga). Si el cáncer se ha extendido más allá de la pared de la vejiga, se puede extirpar ésta. Las metástasis serán candidatas a quimioterapia.

En estudio: Cirugía conservadora de la vejiga más quimioterapia; interferón o interleucina 2 para tumores en estados iniciales; terapia fotodinámica (emplea láser y un fotosintetizador para destruir las células cancerosas); análisis de alteraciones del ADN y de proteínas del núcleo celular para detectar recurrencias.

Supervivencia a los cinco años:





1. TRABAJADORES sanitarios disponen el equipo para irradiar a un paciente.

Linfoma No Hodgkin

Factores de riesgo: La depresión del sistema inmunitario aumenta las posibilidades de padecer alguna de estas enfermedades. Por ello, el contacto con VIH, causante del sida, con HTLV-1 o con otros agentes infecciosos incrementa el riesgo. Los receptores de órganos trasplantados constituyen otro grupo de riesgo debido al tratamiento inmunosupresor que reciben. La exposición laboral a herbicidas y, tal vez, otras sustancias químicas ambientales se suman a la lista de peligros potenciales.

Signos y síntomas de alarma: Aumento de tamaño de ganglios linfáticos; prurito generalizado; fiebre; sudores nocturnos; anemia; pérdida de peso.

Detección y diagnóstico: Biopsia de los ganglios linfáticos afectados. El grado y las características de las células proliferativas condicionan la elección del tratamiento. La radiografía del sistema linfático, la tomografía axial computerizada y la ecografía pueden ayudar a determinar la extensión de la enfermedad.

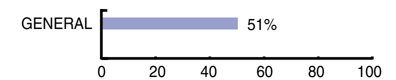
Tratamiento actual: Bajo la denominación común de linfoma no Hodgkin se ampara una decena de diferentes tipos de enfermedades. Los más agresivos son el linfoblástico y el de células pequeñas no hendidas. La redistribución de cromosomas que se observa asociada a las diferentes formas de la enfermedad aporta claves para predecir el sentido de la respuesta del cáncer al tratamiento.

Los linfomas asintomáticos de bajo grado pueden tratarse con radiación o sencillamente no tratarse. Pero la mejora de los resultados obtenidos con la quimioterapia ha generalizado ya la aplicación de ésta. Los pacientes con linfomas de grado alto precisan tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Las recidivas, frecuentes, se tratan con quimioterapia a altas dosis y trasplante de médula ósea.

En estudio: Distintos métodos para mejorar la eficacia y la seguridad de los trasplantes de médula; anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células neoplásicas.

En los linfomas no Hodgkin, el grado es más importante que el estadio. Los pacientes con tumores de grado bajo tienen buenas posibilidades de sobrevivir más de diez años.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: Los investigadores discrepan sobre la clasificación y el tratamiento apropiado de algunos tipos de linfoma no Hodgkin poco frecuentes.

CÁNCER DE ÚTERO

Factores de riesgo:

Cáncer de cuello uterino: Relaciones sexuales antes de los 18 años; promiscuidad sexual (con el riesgo consiguiente de transmisión sexual de papilomavirus); tabaco; estado socioeconómico bajo. En las mujeres negras la mortalidad supone el doble de la de las mujeres blancas.

Cáncer de endometrio: Exposición a los estrógenos, incluida la terapia de substitución con estrógenos no acompañada de progestina; tratamiento con tamoxifeno; inicio precoz de la menstruación (menarquía precoz); menopausia tardía; no haber estado nunca embarazada; algunos estados médicos, como la diabetes, patologías de la vesícula biliar, hipertensión y obesidad. El uso de los modernos anticonceptivos orales combinados parece tener un efecto protector.

Signos y síntomas de alarma: Sangrado uterino anómalo. El dolor se presenta tarde en el desarrollo de la enfermedad.

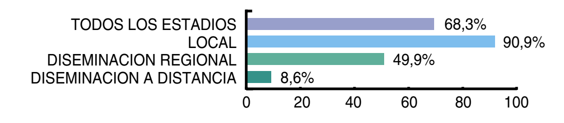
Detección y diagnóstico: Las pruebas citológicas pueden detectar células anormales antes de que se desarrolle un cáncer de cuello uterino. El examen pélvico es más eficaz para detectar el cáncer de endometrio. Para las mujeres de alto riesgo, se aconseja el examen de una muestra de tejido endometrial en la menopausia.

En estudio: La realización de tests para descubrir mutaciones en los genes que regulan la reparación del ADN podría dar información precoz sobre el cáncer de endometrio.

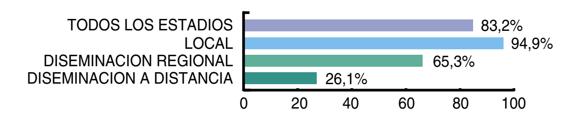
Tratamiento actual: Para el cáncer de cuello de útero, se aplica cirugía, radioterapia o ambas. Las células precancerosas del cérvix pueden eliminarse con crioterapia (destrucción celular por frío extremo), electrocoagulación o cirugía local. El cáncer de endometrio se trata con cirugía, en ocasiones combinada con radiación y tratamiento hormonal o quimioterapia.

Supervivencia a los cinco años:

Cáncer cervical



Cáncer endometrial



En discusión: Los expertos se cuestionan si es razonable retrasar el tratamiento del cáncer cervical en estadio inicial que se detecta durante el embarazo para reforzar las posibilidades de vida del feto.

MELANOMA (CÁNCER DE PIEL)

Factores de riesgo: Exposición al sol, especialmente durante la infancia. Es más frecuente la aparición del melanoma en las personas de piel clara, más dada a quemarse o en la que aparezcan pecas. Los blancos desarrollan el melanoma con una frecuencia cuarenta veces mayor que los negros.

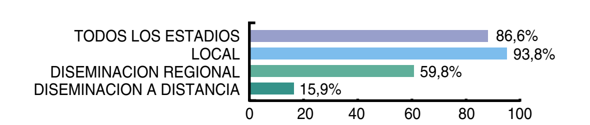
Signos y síntomas de alarma: Lo son cambios en el tamaño, el color, la textura o la forma de manchas, lunares o áreas de pigmentación oscura; aparición de un lunar nuevo, anómalo; sangrado espontáneo de un lunar. Son también sospechososo los cambios de otros nódulos o bultos.

Detección y diagnóstico: La detección precoz resulta decisiva. Los adultos deben realizar un autoexamen de la piel una vez al mes e informar al médico de cualquier sangrado o cambio del tamaño o del color de los lunares cutáneos que les salgan, sobre todo si son asimétricos o tienen un contorno irregular. La biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento actual: Extirpación quirúrgica del melanoma.

En estudio: Terapias biológicas que incluyen el uso de interferón e interleucina 2; las vacunas terapéuticas con antígenos de melanoma resultan muy prometedoras.

Supervivencia a los cinco años:





2. EL EXAMEN DE CANCER DE PIEL a los viandantes en una comunidad de playa permite la detección de melanomas y otros tumores.

CÁNCER DE RIÑÓN

Factores de riesgo: El peligro que se cierne sobre los varones dobla el que corren las mujeres. También se multiplica por dos en los fumadores el riesgo de los no fumadores. El exceso de peso aumenta el riesgo en algunos tipos de esta enfermedad. Los trabajadores de acererías o que traten con amianto presentan tasas más altas de cáncer de riñón.

Signos y síntomas de alarma: Sangre en orina (hematuria); masa en el área del riñón; dolor sordo en espalda o costado. En ocasiones, hipertensión o alteraciones del hematocrito.

Detección y diagnóstico: Radiografía de los riñones con contraste; tomografía axial computerizada, resonancia magnética; arteriograma; ecografía. La biopsia ha de confirmar el diagnóstico.

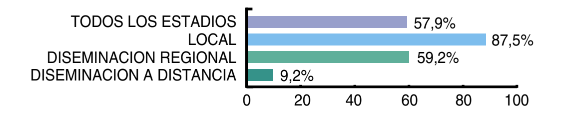
En estudio: Mutaciones del gen *von Hippel-Lindau* pueden indicar que nos hallamos ante un cáncer.

Tratamiento actual: Extirpación de todo o de una parte del riñón afectado, que normalmente incluye la glándula suprarrenal. Para reducir los síntomas puede optarse por la radioterapia y embolización, una técnica que permite el bloqueo de vasos sanguíneos. Se aprueba el uso de interleucina 2, una sustancia del sistema inmunitario, pero puede tener efectos colaterales tóxicos.

La habitual detección precoz del tumor, unida a su lento desarrollo en algunos casos, aumenta el pronóstico favorable de la intervención quirúrgica. El cáncer de riñón es, además, uno de los casos bien documentados de remisión espontánea sin terapia.

En estudio: Fármacos de terapia biológica, interleucina 2 e interferón, en los episodios avanzados; interleucina 2 junto con células del sistema inmunitario cultivadas y activadas fuera del organismo; terapia biológica después de la cirugía en los casos de cáncer en estado inicial; nuevos fármacos anticancerosos.

Supervivencia a los cinco años:



LEUCEMIA

En contra de la creencia popular, la leucemia afecta más a los adultos que a los niños. La leucemia aguda linfocítica (LAL) es la más frecuente en la infancia. Entre los adultos predominan la leucemia aguda mielógena (LAM) y la leucemia crónica linfocítica (LCL).

Factores de riesgo: Ciertas anomalías genéticas como los síndromes de Down y Bloom y la ataxia-telangiectasia; exposición excesiva a radiaciones ionizantes y a algunas sustancias químicas, como el benceno de la gasolina sin plomo; contacto con el virus HTLV-1.

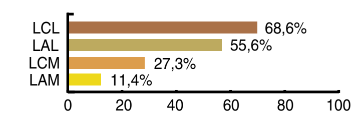
Signos y síntomas de alarma: Fatiga, palidez, pérdida de peso, infecciones frecuentes, propensión a la equimosis, hemorragias nasales (epistaxis) y otros sangrados. En los niños, estos signos pueden presentarse súbitamente.

Detección y diagnóstico: Pruebas sanguíneas en las que se buscan leucocitos anómalos; biopsia de médula ósea.

Tratamiento actual: La quimioterapia es el tratamiento de primera línea. Se emplean, de forma secuencial, distintas combinaciones de fármacos anticancerosos. Mediante la transfusión de componentes de la sangre y la administración de antibióticos, se mitiga el peligro de infección. La radioterapia del sistema nervioso central es técnica que se utiliza contra la LAL y puede encontrar su aplicación en el tratamiento de otras formas de leucemia. Los trasplantes de médula ósea, en combinación con quimioterapia, están indicados en el tratamiento de la leucemia crónica mielógena (LCM). La terapia con interferón también ha demostrado su interés.

En estudio: Nuevas combinaciones de medicamentos y regímenes de tratamiento; agentes biológicos; trasplantes de médula en LCL; terapia antisentido en LCM.

Supervivencia a los cinco años:





3. PACIENTES infantiles de una zona de juegos del Instituto Dana-Farber de Oncología. Lucen camisetas diseñadas para promocionar una cuestación de fondos.

CÁNCER DE OVARIO

Factores de riesgo: Aumentan con la edad; ausencia de historia previa de embarazo; tradición familiar de cáncer de ovario o de mama; mutación heredada de los genes *BRCA1* o, posiblemente, *BRCA2*. La incidencia ha descendido en las mujeres jóvenes de diferentes países de la Unión Europea, excepto en España y Grecia.

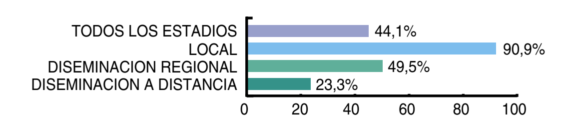
Signos y síntomas de alarma: Aumento de tamaño del abdomen; raramente, sangrados vaginales. En mujeres mayores de cuarenta años, también pueden ser indicativos síntomas abdominales inespecíficos. A menudo, la paciente apenas refiere síntomas.

Detección y diagnóstico: Exámenes pélvicos exhaustivos y periódicos; ecografía transvaginal; pruebas de un marcador tumoral, el antígeno CA 125, en aquellas mujeres en las que se sospecha un cáncer de ovario. La biopsia es siempre la prueba definitiva. Toda mujer mayor de cuarenta años debería someterse a una revisión general anual para descartar la existencia de cáncer.

Tratamiento actual: La extirpación quirúrgica de uno o de los dos ovarios, el útero y las trompas de Falopio se ha convertido en práctica de rutina. En mujeres jóvenes con tumores en estadios de desarrollo iniciales podría limitarse la acción quirúrgica al ovario afectado. De uso común es asimismo la radioterapia, que puede administrarse aplicando un fluido radiactivo en el abdomen. En ocasiones se recurre a la quimioterapia. La monitorización de los niveles de CA 125 en sangre permite controlar la respuesta al tratamiento.

En estudio: La administración vía catéter abdominal de fármacos anticancerosos. Terapia génica con el producto del gen *BRCA1*.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: Pruebas que consideren la mutación de gen *BRCA1* como indicador de alto riesgo. Existen divergencias sobre si la quimioterapia es un procedimiento a tener en cuenta cuando se aplica en combinación con la cirugía en tumores en estadios iniciales.



4. LA ADMINISTRACION DE TAXOL ha sido aprobada para el cáncer de mama y el de ovario.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Factores de riesgo: Aumentan con la edad; tabaco. Otros factores que cabe tomar en consideración son la pancreatitis crónica, la diabetes y la cirrosis. La incidencia es mayor en los países con dieta rica en grasas. La incidencia y la mortalidad han aumentado en los últimos años en los países del sur de Europa hasta llegar a un nivel de riesgo similar al que se observa en el norte de Europa.

Signos y síntomas de alarma: Habitualmente no se presentan hasta que la enfermedad está ya muy avanzada.

Detección y diagnóstico: Biopsia.

En estudio: El recurso a la ecografía y a la tomografía axial computerizada para detectar antes el cáncer.

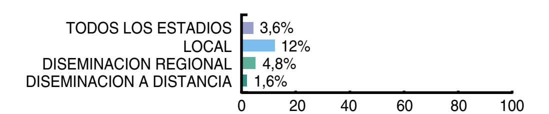
Tratamiento actual: Todos los tumores que no sean pequeños y estén confinados en la cabeza del páncreas tienen tratamiento difícil.

La cirugía, la irradiación y la quimioterapia habitual son útiles cuando el cáncer no presenta metástasis, pero es frecuente que el diagnóstico llegue tarde para acometer tales tratamientos. Para aliviar el dolor pueden recomendarse el bloqueo nervioso, la cirugía liberadora del conducto biliar y la radioterapia.

En estudio: Octreótido, un agente biológico que ha estabilizado la enfermedad en algunos pacientes. Nuevas técnicas quirúrgicas que mejoren la calidad de vida del enfermo; nuevos fármacos que incrementen la sensibilidad del tumor a la radiación; distintas terapias biológicas y nuevos medicamentos quimioterapéuticos.

Si el tumor es menor de dos centímetros y está limitado a la cabeza del páncreas, el extremo conectado con el intestino por un conducto, el tratamiento quirúrgico ofrece una esperanza de vida a los cinco años de un 20 %.

Supervivencia a los cinco años:



En discusión: Se cuestiona la efectividad de la quimioterapia en muchos pacientes, pero como mínimo un tipo de tratamiento químico ha prolongado la supervivencia sin afectar en demasía la calidad de vida en pacientes seleccionados.



Terapias del futuro

Se está trabajando en nuevos enfoques de los que resultarán terapias eficaces contra el cáncer sin arrastrar los efectos secundarios de las habituales. En buena medida, esa línea prometedora nos viene del sistema inmunitario.

INDICE

Inmunoterapia contra el cáncer

Se están abriendo nuevos caminos, asentados sobre las defensas de nuestro cuerpo, para combatir el cáncer

Lloyd J. Old

En numerosas ocasiones, a lo largo de los últimos cien años, arreciaban, para desvanecerse, las esperanzas en la posibilidad de provocar al sistema inmunitario para que se enfrentara y destruyera el cáncer. Ahora las dudas han desaparecido, y los expertos se afanan por convertir en nuevas y potentes terapias biológicas los conocimientos básicos obtenidos.

La idea de que el sistema inmunitario podría frenar el desarrollo del cáncer halló respaldo clínico ya en el siglo pasado, cuando los médicos observaron que los tumores remitían a veces en los pacientes que contraían infecciones bacterianas. William B. Coley, cirujano del hospital Memorial de Nueva York, se dedicó desde 1892 hasta 1936 a crear terapias basadas en dicha observación. Infectó con bacterias pacientes de cáncer; ideó luego una vacuna constituida por bacterias atenuadas para promover una respuesta antitumoral. Estos tratamientos, que hoy llamaríamos inmunoterapias, porque se proponen atajar la enfermedad estimulando las propias defensas del huésped, indujeron la regresión completa del tumor en algunos sujetos. Tales métodos, sin embargo, no recibieron una amplia aceptación debido a la impredictibilidad de los resultados.

A comienzos de nuestro siglo, hubo otros intentos de elaborar terapias fundadadas en el sistema inmunitario. Mas ninguno aportó un beneficio tangible. Ello no empecía que la vinculación de la inmunidad con el cáncer permaneciera muy arraigada en la mente de muchas personas. Así, disfrutó de universal aceptación, durante los años sesenta y setenta, la idea de la inmunovigilancia, un modelo ideado por Lewis Thomas, de la Universidad de Nueva York, y MacFarlane Burnett, del Instituto Hall de Melbourne. De acuerdo con esa teoría, el sistema inmunitario se hallaría en alerta permanente para destruir cuantas células neoplásicas surgieran en nuestro organismo. Los tumores, por tanto, serían el resultado de un fallo producido en este mecanismo de vigilancia. En los años siguientes, sin embargo, fueron acumulándose las pruebas de que el sistema inmunitario sólo atacaba los tumores causados por infecciones víricas. Ahora bien, el número de éstos era muy pequeño entre todos los tipos de cáncer. La tesis de la inmunovigilancia parecía, pues, infundada.

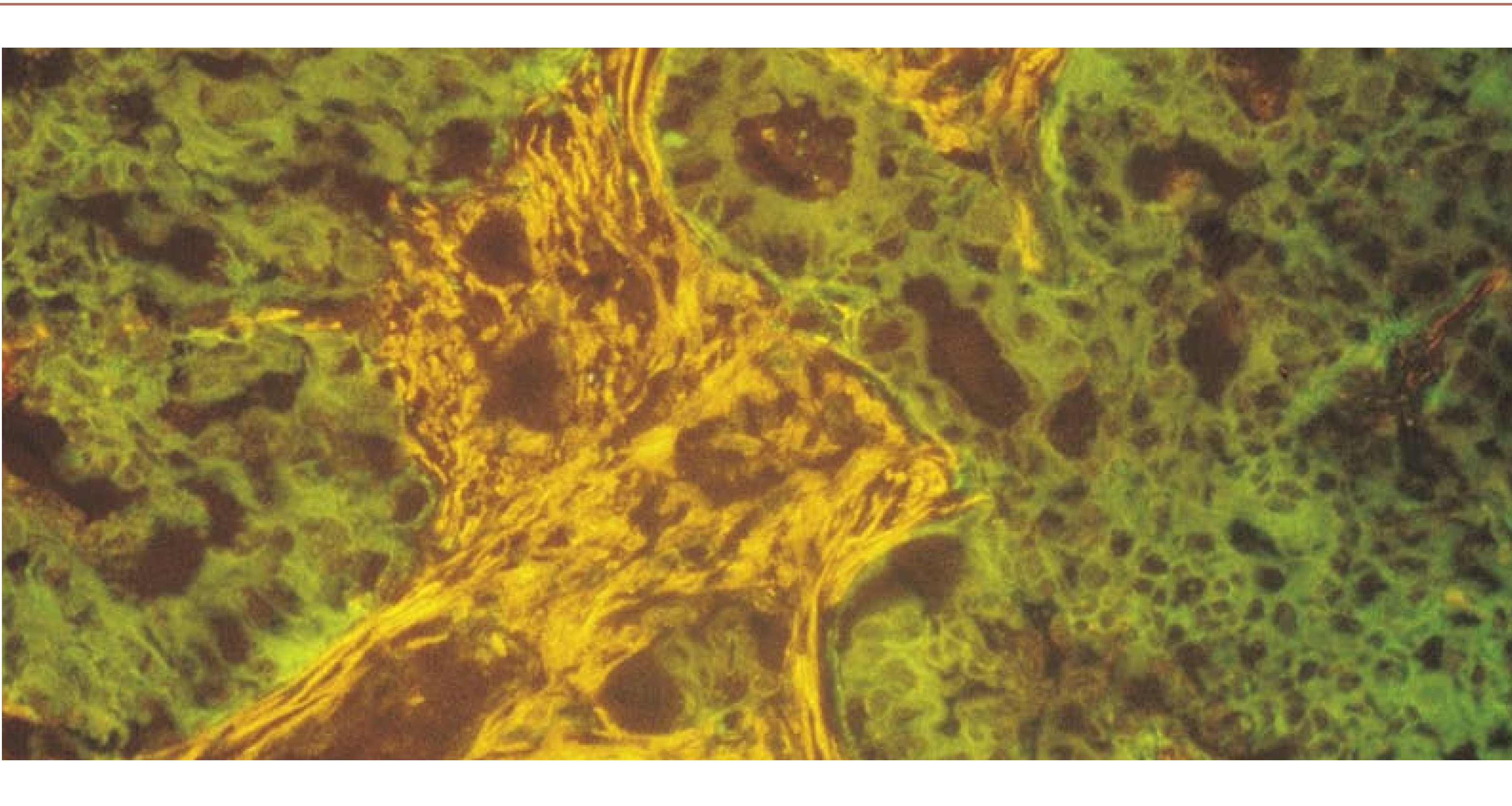
LLOYD J. OLD dirige el neoyorquino Instituto Ludwig de Investigaciones Oncológicas.

Pero en los últimos años han brotado nuevos planteamientos que han regenerado el interés por la inmunoterapia del cáncer. La propia ciencia de la inmunología ha sufrido cambios revolucionarios. Se han descubierto y aislado las células y los metabolitos que permiten al sistema inmunitario defender el organismo contra las agresiones y eliminar tejidos infectados y dañados. Con el estudio de tales componentes se ha llegado a un mejor conocimiento del modo de operar del sistema inmunitario en su estado de normalidad. Por su parte, los inmunólogos del cáncer han profundizado en los mecanismos y moléculas a través de los cuales podría algún día domeñarse el cáncer.

Hoy calificaríamos de inespecífica la terapia que Coley empleó: potenciaba la actividad inmunitaria de manera general en vez de estimular selectivamente los elementos más capacitados para combatir los cánceres. También a lo largo de los últimos diez años se ha elaborado un amplio abanico de otras inmunoterapias inespecíficas. La idea subyacente a ese enfoque es la del palmetazo contra el televisor para que funcione: dar al sistema inmunitario una suerte de fuerte sacudida para que incremente su potencia defensiva del organismo contra el cáncer. Seguían, sin embargo, ignorándose qué componente o qué combinación de ellos era el responsable último de esa tarea limpiadora. Con todo, la táctica cosechó algún éxito.

Por ejemplo, el cáncer superficial de vejiga responde bastante bien a la vacuna contra la tuberculosis, el denominado bacilo de Calmette-Guérin, o BCG. Estos microorganismos no causan enfermedad porque despiertan una fuerte respuesta inmunitaria. El cáncer superficial de vejiga suele recurrir tras la exéresis quirúrgica; en sus fases avanzadas invade la vejiga y destruye su pared. Sin embargo, la instilación de BCG en la vejiga por medio de un catéter provoca en respuesta una inflamación crónica: activación dilatada de las células del sistema inmunitario que luchan contra los invasores. Se ignoran los mecanismos de operación de tales células implicadas en la inflamación, pero el resultado final es que las células inmunitarias y las substancias que segregan matan las células cancerosas que había en la pared de la vejiga. Lo que explica que los pacientes que reciben BCG en el postoperatorio se enfrenten a un riesgo mucho menor de recurrencia.

Aunque ilustra el potencial de las inmunoterapias no específicas, este tipo de vacunación opera localmente, es decir, sólo provoca inflamación en la vejiga. Pero la letalidad de la mayoría de los cánceres se debe a su diseminación, a que forman tumores en lugares alejados del foco de origen. Para eliminar tales brotes, la inmunoterapia tiene que poder descubrir los tumores incipientes en cualquier zona del organismo. En la prosecución de ese objetivo, oncólogos de los años setenta y ochenta centraron sus investigaciones en las moléculas que produce el organismo en respuesta a las infecciones víricas y bacterianas; estas moléculas, nuestras citoquinas (o citocinas), facilitan la coordinación de las respuestas de defensa. Son citoquinas los interferones, las interleucinas y el factor de necrosis tumoral. En un comienzo se supuso



1. MUESTRA DE CANCER de colon, teñida con dos anticuerpos monoclonales de distinta coloración. Cada anticuerpo se une a proteínas especiales en la superficie de diferentes poblaciones celulares. En este caso, el verde tiñe las células cancerosas; el naranja pone de manifiesto el tejido conjuntivo (estroma). Dado que estos anticuerpos reconocen células específicas, pueden emplearse para descubrir y matar selectivamente células tumorales, así como los tejidos que mantienen y nutren el desarrollo de las mismas.

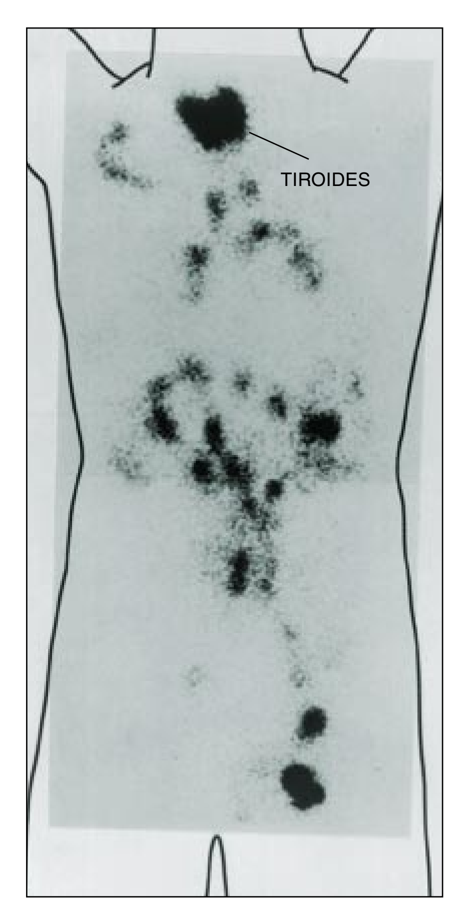
con optimismo que la terapia mediante esas proteínas sería muy eficaz. Pero los ensayos clínicos a gran escala de semejante enfoque no específico ha apagado el entusiasmo inicial. Hay pocos pacientes que se beneficien con sólo una terapia de citoquinas.

Más eficaces resultan tales proteínas cuando se administran en combinación con otro u otros tratamientos. Mientras tanto, los investigadores han buscado sistemas más específicos para combatir las células tumorales. Para acotar las células neoplásicas, la inmunoterpia debe estar preparada para distinguirlas de las células normales. Un medio de que se vale el sistema inmunitario para reconocer diferencias entre estas células son los antígenos, moléculas que aparecen en la superficie celular. Tiempo atrás se lanzó la idea de si las células cancerosas no exhibirían acaso moléculas denunciadoras de su anormalidad. Si se encontraran tales antígenos específicos de cáncer, podrían presumiblemente elaborarse métodos para hacerlos más visibles al sistema inmunitario. En otras palabras, los antígenos podrían servir de dianas para el ataque inmunitario, igual que los antígenos víricos y bacterianos alertan al organismo de su invasión patógena.

El descubrimiento de los anticuerpos, a finales del siglo pasado, aportó el medio para investigar tales antígenos específicos del cáncer y abrió, más tarde, el camino para un estudio extensivo de potenciales inmunoterapias anticancerosas fundadas en los anticuerpos. Son éstos un componente principal del sistema inmunitario, circulan por la sangre y se unen a antígenos foráneos. Con ello, marcan las substancias extrañas para que las destruyan los macrófagos carroñeros, otras células y ciertos componentes hemoproteínicos, que forman en conjunto el sistema del complemento.

Merced a esa capacidad que poseen los anticuerpos de reconocer mínimas diferencias entre moléculas, se han erigido en herramientas sumamente útiles en la búsqueda de antígenos oncogénicos. A lo largo de los últimos cien años, se venían inyectando células cancerosas humanas en caballos, ovejas, conejos, ratones y ratas, y se analizaban los anticuerpos que estos animales producían en respuesta. Si el sistema inmunitario del animal reaccionaba ante las células tumorales extrañas liberando anticuerpos que no reaccionaban con las células normales, tal observación había de denunciar la presencia de antígenos que podían luego identificarse y que podían servir de dianas en terapias basadas en anticuerpos. Muchos investigadores secundaron ese planteamiento y alegaron haber identificado antígenos específicos de cáncer; por desgracia, ninguna de esas propuestas se acompañaba de un análisis fino.

La búsqueda de los antígenos del cáncer se tornó más fácil en 1975. César Milstein y Georges J. F. Kohler demostraron que las células que producían anticuerpos sobrevivían indefinidamente si se fusionaban con células cancerosas. La técnica, que les valió el premio Nobel para ambos, dotó a los científicos de un medio para producir cantidades ilimitadas de anticuerpos idénticos, llamados anticuerpos monoclonales, porque cualquier célula productora de anticuerpos produce una sola clase de anticuerpo. El método ha tenido una gran influencia en la inmunología del cáncer por varias razones. En primer lugar, aportó un nuevo medio poderosísimo para buscar antígenos de cáncer. En segundo lugar, podíase, por fin, producir anticuerpos definidos en cuantía suficiente para someter a prueba las terapias fundadas en los anticuerpos.



2. METASTASIS DE CANCER de colon en el abdomen y otras zonas del organismo. La diseminación aparece en obscuro porque ha absorbido y concentrado el anticuerpo monoclonal A33 marcado con un isótopo radiactivo. Las células normales del intestino también toman algo de A33, pero no lo retienen. (El tiroides absorbe mucha cantidad del isótopo radiactivo liberado.) Esta acumulación selectiva de anticuerpos monoclonales en los tumores alimenta la esperanza puesta en terapias que puedan tener menos efectos secundarios que la quimioterapia al uso.

Ni que decir tiene que esta técnica levantó grandes esperanzas y provocó afirmaciones precipitadas y poco realistas, que hablaban de los anticuerpos como "balas mágicas". Se confiaba en que los anticuerpos monoclonales se asentarían en las células cancerosas (mediante el reconocimiento de antígenos específicos), para así facilitar el ataque del sistema inmunitario que acabaría con las células neoplásicas y dejaría intactas las células normales que no tenían estos antígenos. Muchos creyeron posible incrementar la potencia mortífera de esas balas cargándolas con tóxicos químicos. Los anticuerpos transportarían directamente esas toxinas hasta los tumores, donde el veneno mataría las células cancerosas. La industria y el mercado de valores se contagiaron de ese entusiasmo. Se invirtieron cuantiosas sumas. Pero cuando esas promesas no se substanciaron con hechos, la opinión cambió de signo; inversores y analistas declararon entonces que la técnica había fracasado. La realidad de la situación es, sin embargo, más positiva. La idea no ha perdido vigencia y se van registrando progresos firmes, aunque lentos, en el desarrollo de terapias basadas en anticuerpos.

Los anticuerpos monoclonales han sacado a la luz una gran cantidad de antígenos que existen en las células cancerosas humanas. Lamentablemente, suele tratarse de antígenos que aparecen también en células normales, que podrían, por tanto, sufrir la agresión de una terapia basada en anticuerpos. Este solapamiento, sin embargo, no impide su uso como blancos terapéuticos por varias razones: el antígeno de tejidos normales podría no ser accesible a los anticuerpos sanguíneos, las células cancerosas podrían expresar más antígeno que las normales y la lesión inducida por el anticuerpo en las células normales podría ser reversible.

Además de marcar las células cancerosas, los anticuerpos pueden diseñarse para que actúen en otros tipos celulares y otras moléculas necesarias en el desarrollo del tumor. En este contexto, los anticuerpos pueden neutralizar factores de crecimiento —proteínas demandadas por las células cancerosas a partir de la sangre— y, por tanto, inhibir la expansión tumoral. Los anticuerpos pueden señalar también el estroma, tejido conjuntivo entre células tumorales.

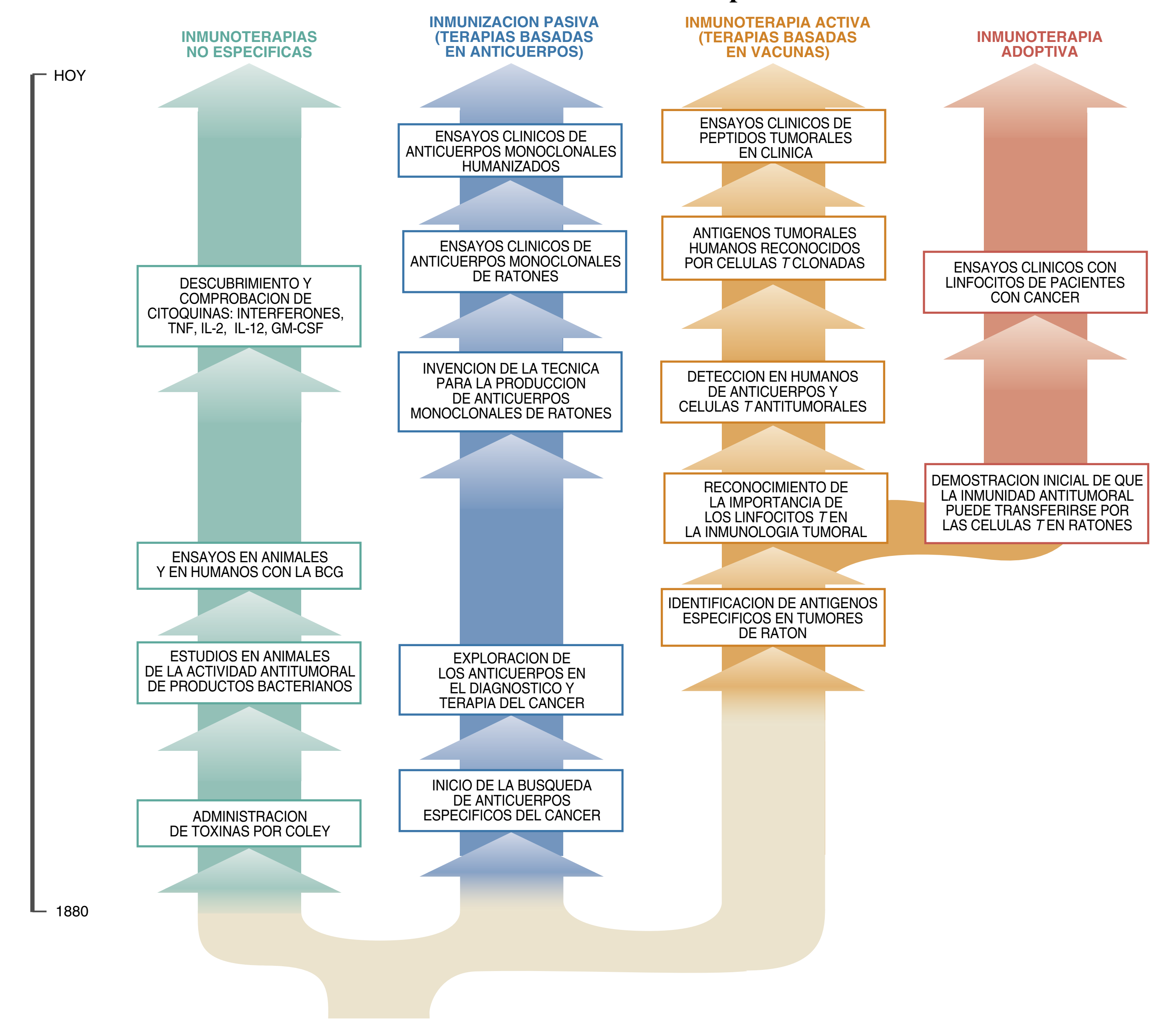
Sin el estroma, que constituye un 60 % o más de la masa cancerosa, el tamaño de un tumor nunca superaría las proporciones microscópicas, inocuas. En el Centro Memorial Sloan-Kettering de Investigaciones Oncológicas, Wolfgang J. Rettig, Pilar Garin-Chesa y yo hemos identificado el antígeno FAP-alfa, que lo expresan con particular vigor células del estroma de un amplio número de tumores humanos. Este y otros antígenos que marcan el estroma o los vasos sanguíneos tumorales se han convertido en objetivos muy atractivos para la investigación de terapias fundadas en anticuerpos.

En la actualidad, la mayoría de los anticuerpos monoclonales se obtienen de ratones que han sido inmunizados con tejidos cancerosos humanos. En los tests clínicos, los humanos inactivan tales anticuerpos derivados de ratón mediante reacciones inmunitarias. Por consiguiente, se ha comenzado a construir anticuerpos terapéuticos humanos que habrán de hurtarse a la vigilancia inmunitaria. A la par, se están remodelando los anticuerpos de ratón para que se parezcan cada vez más a los humanos. En esa tarea, los investigadores sustituyen todas las estructuras accesorias del anticuerpo de ratón con las correspondientes contrapartidas de anticuerpos humanos. A esa estrategia se la conoce por humanización de los anticuerpos. Ha permitido construir ya algunos anticuerpos que en las primeras pruebas clínicas han logrado zafarse del sistema inmunitario del receptor. Los ingenieros de anticuerpos están también refinando otras propiedades de las moléculas humanizadas de manera que se engarcen mejor con los antígenos y puedan penetrar en los tumores.

Una vez identificado el antígeno diana y construido el anticuerpo correspondiente, los ingenieros de anticuerpos deben decidir qué clase de mensaje tóxico desean llevar a la célula tumoral. Sobre el particular hay dos estrategias. Una se apoya en la propia capacidad de los anticuerpos para destruir células cancerosas; la otra emplea los anticuerpos como vehículos que portan, hasta el tumor, agentes tóxicos, sean éstos un fármaco, un isótopo radiactivo o una toxina bacteriana o vegetal. Han emergido nuevas dianas antigénicas y nuevos constructos de anticuerpo, tantos que no podemos someterlos todos a ensayo clínico.

Para decidir qué anticuerpo debe someterse a ensayo terapéutico podemos guiarnos por el criterio de la probabilidad de que el tumor absorba dicho anticuerpo en cuantía muy superior a la que lo hagan los tejidos normales. Para comprobar si un anticuerpo cumple esa condición, se marca con un isótopo radiactivo del yodo (^{131}I), se inyecta en voluntarios humanos y se sigue su trayectoria por el organismo mediante técnicas de formación de imágenes. Para una comprobación más cabal de la acumulación del anticuerpo se saca una biopsia. Debido a que ninguna de las dianas antigénicas estudiadas hasta la fecha es exclusiva de los tumores, la información aportada por las técnicas de formación de imágenes resulta también decisiva para averiguar cuánto anticuerpo se une a

Hitos en la historia de la inmunoterapia de los tumores



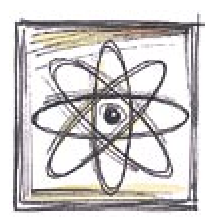
los tejidos normales. Los anticuerpos que en tales estudios muestren un comportamiento favorable serán los candidatos idóneos para someterlos a ensayos clínicos.

Desarrollar una terapia basada en anticuerpos, una sola, requiere un esfuerzo enorme y muchísimo tiempo, lo que explica por qué la traducción de buenas ideas en terapias útiles se está realizando de manera mucho más lenta de lo deseable. Consideremos uno de los trabajos en marcha, el que están llevando a cabo Sydney Welt y nuestro grupo del Memorial Sloan-Kettering sobre el A33, un anticuerpo monoclonal de ratón. Este anticuerpo detecta un antígeno que lo expresan células normales del intestino y casi todos los cánceres de colon. Los estudios clínicos en que se empleaba este anticuerpo A33, unido a un isótopo radiactivo, mostraron que lo captaban en bastante cantidad los cánceres de colon. Nada menos que hasta un uno por ciento del anticuerpo inyectado terminaba acumulándose en el corazón del tumor.

Tales resultados favorables nos facultaban para saltar con el anticuerpo A33 a la etapa siguiente, la de ensayos clínicos con finalidad terapéutica. Cargamos el anticuerpo con dosis mucho más altas de radioisótopo, cuyo objetivo era irradiar y destruir las células cancerosas, y nos planteamos dos cuestiones básicas: ¿llega al tumor una cantidad suficiente de anticuerpo? y ¿qué efecto ejercerá el anticuerpo portador del isótopo sobre las células normales del tracto gastrointestinal? Debido a que los individuos seleccionados desencadenaron una respuesta inmunitaria que neutralizaba el A33 producido en ratón, sólo podía administrarse una inyección de la molécula. (Se sobreentiende que las inyecciones ulteriores serían inútiles porque el sistema inmunitario reconocería y destruiría el anticuerpo antes de que pudiera alcanzar el tumor.) Pese a la cuantía limitada de la dosis, los tumores de algunos pacientes remitieron.

Agentes antitumorales portados por anticuerpos

Los anticuerpos se unen a los antígenos en la superficie de las células cancerosas. Con esa acción, marcan dichas células para que otros componentes del sistema inmunitario procedan a su aniquilación o se autodestruyan ellas mismas. Los anticuerpos pueden también señalar y atacar los vasos sanguíneos que nutren el tumor o el tejido conectivo (estroma) que le da soporte. Asimismo, los anticuerpos pueden neutralizar o bloquear la acción de los factores de crecimiento, las moléculas que un tumor necesita para crecer. Además, los anticuerpos se usan como misiles teledirigidos: pueden portar todo un repertorio de componentes agresivos hasta el lugar donde se encuentran los tumores. En la lista que sigue hallará el lector algunos.

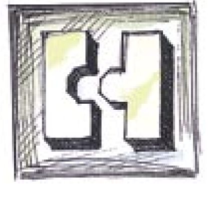


LOS ISOTOPOS RADIACTIVOS, recordemos el yodo 131 o el itrio 99, matan las células con las lesiones que infligen al ADN.

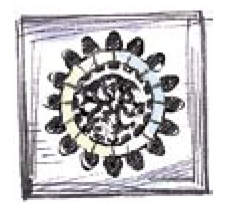
OTRAS TOXINAS viajan hasta el tumor a lomos de anticuerpos. Un ejemplo bien estudiado es la ricina de las semillas del ricino; inhibe la síntesis de proteínas y paraliza el crecimiento del tumor. En ensayos experimentales se ha comprobado que ciertos productos tóxicos extraídos de bacterias y otros microorganismos detienen la progresión del cáncer. Y muchas otras drogas altamente tumoricidas, demasiado tóxicas para emplearlas solas —pensemos en el CC-1065, caliqueamicina y maytansinoides—, pueden resultar eficaces si las acompaña un anticuerpo.



LOS FARMACOS que se emplean en quimioterapia a menudo alcanzan los tumores en dosis mayores, y más letales, cuando los porta un anticuerpo.



LAS ENZIMAS con capacidad para convertir “prodrogas” inocuas en asesinas celulares alcanzarán los tumores cuando se unan a anticuerpos. Dado que las enzimas activan las drogas latentes sólo en el seno del tumor, los tejidos sanos del cuerpo no sufren ningún daño.



LAS DROGAS PRODUCIDAS POR TECNICAS GENETICAS existen en varias formas. Las moléculas de ADN antisentido bloquean la síntesis de las proteínas necesarias para las células cancerosas. Otros constructos génicos dan origen a proteínas que matan las células tumorales; estos genes pueden engarzarse en anticuerpos directamente o ir empaquetados dentro de partículas víricas manipuladas por ingeniería genética para portar anticuerpos en su superficie que los encaminen hasta los tumores.

LAS MOLECULAS DE LA INFLAMACION, que abarcan el factor de necrosis tumoral (TNF), otras moléculas mensajeras del sistema inmunitario y ciertos productos microbianos, pueden desencadenar reacciones inflamatorias que destruyen los tejidos donde está instalado el tumor.



LAS CELULAS INMUNITARIAS guiadas por anticuerpos, tales como células *T* preparadas genéticamente, pueden alcanzar el tumor y producir su lisis.

Y lo que resultó más importante y sorprendente: observamos que el anticuerpo no causaba toxicidad en el intestino aunque se acumulaba allí. Atribuimos esa exención de las células intestinales a la celeridad con que excretan el anticuerpo; las células tumorales, por contra, lo retienen. Se ha desarrollado una versión humanizada del anticuerpo A33, que se encuentra ahora en fase de ensayo clínico. Para dar una idea del tiempo que requieren estos estudios, recuérdese que el antígeno se identificó en 1982, seis años después comenzó el primer ensayo clínico, hasta 1991 no empezaron los ensayos terapéuticos y los primeros pacientes fueron inyectados con el anticuerpo humanizado en 1995.

Quizás el mayor éxito cosechado en este campo venga de los estudios realizados con un anticuerpo que se une a un antígeno en dos tipos de células: las células sanas *B* —células inmunitarias que, una vez activadas, sintetizan anticuerpos— y linfomas de origen celular *B*. Este antígeno diana, llamado CD20, fue descrito por Stuart F. Schlossmann, del Instituto Dana-Faber del Cáncer de Boston. Lo han estudiado posteriormente distintos grupos, entre los que podemos mencionar el dirigido por Mark S. Kaminski, de la Universidad de Michigan, y Oliver W. Press, de la Universidad de Washington. Se han obtenido resultados bastantes alentadores. El anticuerpo puede por sí solo inducir la regresión del tumor; cuando se combina con yodo 131, las regresiones son importantes y prolongadas. De parejo interés, la terapia produce pocos efectos secundarios. Así, conocemos que aunque el antígeno se exprese en las células normales, la terapia puede, de acuerdo con lo esperado, emplearlo en algunos casos como diana.

Igual que sucede con la mayoría de las oncoterapias experimentales, las que se fundan en el empleo de anticuerpos se ensayan en pacientes que sufren formas avanzadas de la enfermedad. Pero estas terapias resultarían muchísimo más eficaces si se aplicaran en fases precoces. Gert Riethmüller ha estudiado el efecto de 17.1A, un anticuerpo monoclonal, en pacientes que tienen tumores colorrectales en estadios tempranos, locales. Inició la terapia de anticuerpo en estos individuos inmediatamente después de haberles sido quirúrgicamente extirpados los tumores visibles. A pesar de la cirugía, algunos pacientes permanecen en alto riesgo debido

a las células cancerosas residuales. Pero en el estudio de Riethmüller, los pacientes tratados con anticuerpo mostraron una baja recurrencia. Tiene, pues, máximo sentido el tratamiento de las células cancerosas residuales después de la cirugía, o de las que se han diseminado a otros lugares; sin la menor duda, todas las formas futuras de inmunoterapia se centrarán en este objetivo.

En las terapias basadas en anticuerpos que hemos venido analizando, la molécula inyectada procede de un animal; en el futuro, tal anticuerpo podría sintetizarse en el tubo de ensayo. En ambos casos se habla de inmunoterapia pasiva, puesto que los pacientes reciben las moléculas inmunitarias y no las sintetizan ellos mismos. La vacunación, por contra, pertenece a la inmunoterapia activa, pues desencadena una respuesta inmunitaria en el individuo necesitado de protección.

Los esfuerzos para tratar el cáncer con vacunas se remontan a los orígenes de la inmunología. Durante años los médicos han vacunado a cientos de pacientes cancerosos con células malignas, procedieran éstas del propio paciente o las tomaran de otro, normalmente irradiadas para evitar su desarrollo. Aunque se observaron respuestas ocasionales, esta vieja estrategia de vacunación adolecía de graves fallos. El principal era que no había forma de seguir el efecto de la vacuna en el sistema inmunitario. Cuando se desarrollaron vacunas contra las enfermedades infecciosas (contra la poliomielitis, por ejemplo), su impacto se detectaba sin dificultad atendiendo a los anticuerpos específicos producidos. Pero hasta hace poco no se disponía de información comparable acerca de los antígenos carcinogénicos y las respuestas inmunitarias que instaban. Sin tal conocimiento, no cabía entender por qué unas veces el tratamiento parecía resultar y otras no. Se ha realizado un progreso notable en las últimas décadas; hemos llegado a un punto en que podemos establecer el desarrollo de vacunas contra el cáncer sobre sólidas bases científicas.

La historia moderna de la vacunación comienza en los años cuarenta y cincuenta, con un descubrimiento fundamental en inmunología tumoral, al observarse que, cuando los agentes químicos o los virus inducían tumores en ratones, los tumores portaban antígenos que podían inmunizar otros ratones de la misma cepa contra los trasplantes de tumores. La investigación subsiguiente demostró que los linfocitos *T* (células del sistema inmunitario) extraídos de animales inmunizados podían transferir su inmunidad antitumoral a otros animales sanos de la misma cepa. Se crearon también técnicas para poner de manifiesto que las células *T* procedentes de ratones inmunizados podían a su vez destruir células tumorales desarrolladas in vitro. Por contra, los anticuerpos liberados por las células tumorales no lograban transferir inmunidad ni matar las células tumorales.

Dando un paso más, necesitábamos saber si en los humanos sucedían reacciones inmunitarias de ese o parejo tenor. Razones de índole ética y de viabilidad práctica nos impedían aplicar la estrategia descrita antes en los animales. Nos centramos, pues, en las reacciones inmunitarias que podían estudiarse exhaustivamente in vitro. Nuestro grupo eligió las células de melanoma, que crecen fácilmente en el laboratorio. Durante 10 años hemos venido estudiando numerosos pacientes de melanoma, en busca de pruebas que confirmaran la reacción de anticuerpos o linfocitos *T* de tales enfermos contra sus células melanómicas. Descubrimos una pequeña proporción que desencadenaba, en efecto, una respuesta inmunitaria específica contra sus propias células tumorales. Nos quedamos también con la idea de que tales pacientes tenían un curso clínico más favorable.

Se nos planteaba entonces un reto: aislar los antígenos tumorales reconocidos en este sistema, de suerte que pudieran someterse a prueba en una vacuna. Thierry Boon y su equipo idearon un método para abordar eso en antígenos reconocidos por linfocitos *T*. Esta técnica ha permitido identificar dos categorías principales de antígenos tumorales que desencadenan una respuesta de células *T* en pacientes con melanoma. La primera abarca los antígenos MAGE, BAGE y GAGE, producidos por células neoplásicas, pero no por células normales fuera de los testes. La segunda categoría de antígenos (entre ellos, la tirosinasa y la melan-A) son antígenos de diferenciación; los producen las células del melanoma y los melanocitos, células normales de donde deriva el tumor.

Las células *T* no "ven" el antígeno proteínico entero sobre la célula cancerosa, sino sólo fragmentos del mismo, es decir, péptidos. Cuando la célula neoplásica procesa la proteína, exhibe esos péptidos sobre la superficie celular junto con los antígenos de histocompatibilidad. Se está elaborando ya una lista, abierta, de antígenos tumorales proteínicos y peptídicos, identificados mediante el método de Boon para clonar antígenos tumorales. Todas estas moléculas son, de entrada, candidatos para emplearlos de vacunas. Técnicas más recientes prometen ampliar la lista de posibles vacunas.

Otra fuente de información sobre potenciales antígenos tumorales la encontramos en la avalancha de descubrimientos relativos a los cambios genéticos que se operan en las células cancerosas. Cualquier alteración de la célula neoplásica que el sistema inmunitario pueda reconocer es grano



3. LOS TESTS DE PIEL permiten averiguar si el sistema inmunitario reconoce los antígenos peptídicos expresados por las células tumorales. En caso afirmativo, aparece irritación de la piel en forma de reacción de hipersensibilidad retardada. La reacción inicial de la piel (*izquierda*), en este paciente de melanoma, se intensificó con la inyección de una citoquina inductora de respuesta inmunitaria, GM-CSF (*derecha*). Esta respuesta se asemeja a la reacción de la tuberculina que sigue después de una vacunación contra la tuberculosis; podemos acudir a ella para comprobar si una vacuna está, tal como se pretende, estimulando el sistema inmunitario de un paciente.

Categorías de vacunas contra el cáncer

Mediante las vacunas contra el cáncer se pretende provocar que las células *T* u otros componentes del sistema inmunitario reconozcan y ataquen enérgicamente el tejido neoplásico.

Células cancerosas enteras	Las células cancerosas inactivadas y sus extractos pueden hacer saltar el sistema inmunitario. La célula cancerosa manipulada por ingeniería genética para secretar citoquinas, tales como IL-2 o GMCSF, estimula también la inmunidad antitumoral. Las células preparadas para expresar moléculas coadyuvantes de la estimulación, tales como B-7, potencian la capacidad de las células *T* para reconocer las células tumorales.
Péptidos	Los péptidos tumorales, fragmentos de proteínas tumorales reconocidas por las células *T*, se inyectan solos o con adyuvantes que refuerzan la respuesta inmunitaria.
Proteínas	Las células presentadoras de antígeno procesan proteínas tumorales y las escinden en fragmentos peptídicos reconocidos por los células *T*.
Células dendríticas	Estas células presentadoras de antígeno se aíslan de la sangre, se exponen a los péptidos tumorales o se manipulan biogenéticamente para sintetizar proteínas tumorales y luego se reinyectan.
Gangliósidos	Los humanos pueden producir anticuerpos contra estas moléculas, por ejemplo el GM2, encontrado en la superficie de las células tumorales. Lo estudios de clínica han revelado que los pacientes de melanoma con anticuerpos anti-GM2 presentan un pronóstico mejor.
Proteínas de choque térmico	Estos constituyentes celulares suelen unirse a péptidos. La inyección de proteínas de choque térmico aisladas a partir de los tumores intensifica la respuesta inmunitaria antitumoral en ratones.
Vectores víricos y bacterianos	Los genes que cifran antígenos tumorales se incorporan dentro del genoma de virus o bacterias. Cuando se inyectan estos agentes infecciosos alterados producen inmunidad contra sí mismos y contra los antígenos que codifican.
Acidos nucleicos	Los ADN y ARN que cifran antígenos tumorales instan a las células normales que empiecen a producir tales antígenos.

para el molino del inmunólogo. Entre las dianas más sugestivas para posibles vacunas se citan las proteínas anómalas que se sintetizan cuando se producen mutaciones genéticas que transforman genes normales en genes promotores de cáncer. Se está confeccionando la lista de genes asociados al cáncer, conocidos como oncogenes y genes supresores. Y, por supuesto, los tumores humanos causados por virus, tal como el cáncer de cuello del útero, son los objetivos inmediatos de las terapias fundadas en la vacunación.

Lo mismo que acontece con las terapias fundadas en anticuerpos monoclonales, contamos ya con más terapias basadas en vacunas que las que puedan someterse a ensayo en los pacientes. Y aunque la medicina posee dilatada experiencia en la vacunación contra enfermedades infecciosas, queda todavía mucha tierra por roturar. Las vacunas con células enteras, modificadas o no por ingeniería genética, dejarán probablemente paso a las vacunas que contengan antígenos tumorales definidos. Además, debido a que las vacunas peptídicas son fáciles de sintetizar, han pasado a primer plano en





4. LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA muestra una sección de la parte superior del torso de un hombre de 41 años, antes y después del tratamiento de un linfoma con el anticuerpo anti-CD20 unido a un radionúcleo. Los círculos grandes en negro son los pulmones. A pesar de una quimioterapia precoz, el paciente sufrió una enfermedad extensa, determinada por un gran ensanchamiento de los ganglios linfáticos (*izquierda*). Después de un tratamiento único con el anticuerpo CD20 (*derecha*), toda la patología desapareció. El paciente continúa en remisión completa después de 2 años.

los ensayos clínicos. En los primeros tests se observaron algunas regresiones tumorales. Algunos inmunólogos del cáncer piensan que las proteínas enteras serán más eficaces que las vacunas peptídicas porque pueden provocar al sistema inmunitario con un repertorio de péptidos diferentes.

No hemos terminado todos los posibles enfoques inmunoterapéuticos. Hay otro más en el que labora la investigación. Hablamos de la inmunoterapia adoptiva, en la que se estimula la respuesta de las células *T* mediante la exposición de las mismas a los antígenos tumorales o a las células cancerosas en el laboratorio, y, luego, se inyectan, en los pacientes, poblaciones de células tratadas. A diferencia de los estudios con ratones endogámicos donde las células *T* de un ratón pueden trasplantarse a otro de la misma cepa, en el ser humano las células *T* de un individuo serían rechazadas por otro. Por esa razón los pacientes tienen que ser, a un tiempo, donantes y receptores de sus linfocitos *T*.

La inmunoterapia adoptiva podría resultar ideal cuando nos hallamos ante tumores e infecciones víricas de pacientes cuyo sistema inmunitario ha quedado mermado por la enfermedad o la propia terapia. Sea el caso de los leucémicos. Antes de recibir el transplante de médula ósea, se les ha sometido a dosis masivas de radio y quimioterapia para destruir todas las células leucémicas. Esas sesiones dejan, a los enfermos, inmunosuprimidos y muy vulnerables a las infecciones de citomegalovirus (CMV) y otros. Pero hay ahora indicios de que la inyección de células *T* específicas de citomegalovirus mitiga el riesgo de infección por CMV en los sujetos trasplantados. Además, mediante la simple inyección de linfocitos procedentes de donantes normales pueden provocarse regresiones drásticas de linfomas, originados por virus, en pacientes receptores de transplantes. Puesto que tales células inmunitarias se han ahorrado los efectos de los fármacos inmunosupresores, mantienen su plena capacidad para combatir las células del linfoma.

A pesar de las esperanzas depositadas en la inmunoterapia, se ciernen todavía oscuros nubarrones sobre las posibilidades reales de domeñar el cáncer por mecanismos inmunitarios. Las células neoplásicas son maestras en el arte del engaño y el camuflaje, lo que les permite evadir la identificación y el ataque por el sistema inmunitario.

Así evaden los tumores el posible ataque inmunitario

Alteración de sus características
Sometidas al acoso por el sistema inmunitario, las células tumorales generan formas que carecen de rasgos necesarios para su destrucción y reconocimiento por las células *T*, por otras células asesinas y por los anticuerpos. Ese proceso de inmunoselección desemboca en células tumorales libres de antígenos tumorales o antígenos mayores de histocompatibilidad, que presentan antígenos tumorales al sistema inmunitario. En las células tumorales pueden también faltar moléculas coadyuvantes de la estimulación, que activan las células *T*, y las moléculas indicadoras que se precisan para responder a las citoquinas, tales como gamma-interferón, que instan la destrucción del tumor por el sistema inmunitario.

Supresión de la respuesta inmunitaria
Las células tumorales pueden efectuar cambios en el huésped que disminuyan o eliminen una respuesta inmunitaria eficaz contra ellas. Se produce la inmunosupresión específica cuando las células tumorales mandan señales inapropiadas o irrelevantes a las células *T*, reduciendo su número o capacidad de respuesta. La inmunosupresión no específica viene causada por otros metabolitos de las células tumorales, tales como TGF-beta, fármacos antocancerosos o radioterapia.

Escondiéndose de la respuesta inmunitaria
Las reacciones inmunitarias son menos eficaces o no se presentan en determinadas zonas del organismo, por ejemplo en el cerebro; cuando tal acontece, los tumores evaden el sistema inmunitario. Además un denso tejido estromal, consistente en tejido conectivo, puede apantallar las células tumorales ante la función de reconocimiento, y destrucción consiguiente, del sistema inmunitario.

Aprovechando la ignorancia del sistema inmunitario
Las células tumorales podrían desarrollarse sin provocar ninguna respuesta inmunitaria. Pero se puede generar una respuesta inmunitaria eficaz cuando se inmuniza contra antígenos tumorales, lo que revela que la capacidad potencial de un ataque inmunitario no siempre se activa.

Adelantándose a la respuesta inmunitaria
Las células tumorales pueden proliferar con una celeridad tal, que la respuesta inmunitaria no consiga llegar a tiempo para impedir su crecimiento.

Ante esa competición que libran los mecanismos de huida de la célula cancerosa y los mecanismos de control inmunitarios, nada mejor que combatir el cáncer desde diversos frentes. Se están explorando distintas posibilidades: creación de vacunas que combinan varios antígenos (vacunas polivalentes), combinación de inmunoterapia fundada en anticuerpos e inmunoterapia fundada en vacunas, combinación de inmunoterapias específicas y no específicas, amén de otras terapias anticancerosas.

Tampoco pueden dejarse de lado otros obstáculos potenciales. Según se ha señalado a propósito de los anticuerpos, las vacunas contra el cáncer podrían dañar en cierta medida los tejidos normales. Hay patologías, como las enfermedades autoinmunitarias, que se originan cuando el sistema inmunitario se revuelve contra los tejidos normales del propio organismo; acontece ese fenómeno en la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y ciertas formas de enfermedades renales. Quizá tengamos que pagar algún tipo de tributo en forma de enfermedad autoinmunitaria a cambio de obtener una eficaz vacuna contra el cáncer.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

BIOLOGIC THERAPY OF CANCER. Dirigido por V. T. DeVita, Jr. *et al.* Lippincott-Raven, 1994.

MONOCLONAL ANTIBODIES. J. P. Mach en *Oxford Textbook of Oncology*, vol. 1. Dirigido por J. Peckham, M. Pinedo y U. Veronesi. Oxford University Press, 1995.

CANCER THERAPY WITH RADIOLABELED ANTIBODIES. Dirigido por David M. Goldenberg, CRC Press, 1995.

Nuevos objetivos moleculares de la oncoterapia

En sus nuevos enfoques del tratamiento, los farmacólogos se han centrado en el aprovechamiento de las anomalías moleculares que caracterizan a los tumores

Allen Oliff, Jackson B. Gibbs y Frank McCormick

Antes de los ochenta, la ciencia apenas conocía los procesos a través de los cuales las células tumorales adquirían sus propiedades letales de crecimiento y diseminación desaforados. Las nuevas drogas que se descubrían resultaban, sobre todo, de ensayos empíricos: se exponían las células tumorales a diversos compuestos para ver cuál detenía la división celular, o se inyectaba un producto en animales cancerosos y se analizaba la reducción neoplásica. Pero muchos agentes que atacaban a las células cancerosas interesaban también el tejido sano, como la médula ósea y las células intestinales normales, con lo que ocasionaban (y siguen ocasionando) efectos secundarios molestos, si no peligrosos.

De un tiempo a esta parte, sin embargo, ha empezado a hacerse la luz entre las alteraciones moleculares que transforman en malignas las células normales. Muchas de tales anomalías consisten en mutaciones que sufren genes decisivos, de un modo u otro, para la reproducción o crecimiento celular. Dichas mutaciones alteran la cantidad o el comportamiento de las proteínas cifradas por genes reguladores del crecimiento y, al hacerlo, desbaratan los mecanismos que controlan la división celular. Apoyados en el conocimiento de los genes mutantes, los farmacólogos diseñan nuevos medicamentos que habrán de actuar de forma específica sobre los genes alterados o sus proteínas. Se confía en que estas sustancias restablezcan la normalidad en las células malignas o, si no lo consiguen, sacrifiquen a éstas sin dañar las sanas. Aunque la mayoría de estos fármacos apenas si han empezado a ensayarse, los resultados preliminares son alentadores para quienes soñamos con el control molecular del cáncer.

Las anomalías o deficiencias contra las que se orienta la terapia molecular acontecen en tres clases de genes. La primera clase la forman los oncogenes. Esta clase estimula el desarrollo del ciclo celular, es decir, la secuencia de acontecimientos por los que una célula aumenta de tamaño, replica su ADN, se divide y transmite así un repertorio completo de genes a cada célula hija. Los miembros de la segunda clase ponen freno a ese crecimiento; se les llama genes supresores de tumores. Los genes del tercer grupo gobiernan la replicación y reparación del ADN. La mayoría de los tumores han experimentado mutaciones en una o varias de esas categorías génicas.

Pasaremos revista a cada categoría y explicaremos la bioquímica implicada. Indicaremos la forma de administrar a las células un fármaco antitumoral y el modo en que éste puede detener el desarrollo neoplásico. Comentaremos, por fin, las perspectivas terapéuticas. Aunque en principio cualquier defecto genético puede sugerir ideas para la terapia, nos centraremos en los tratamientos con una posibilidad razonable de hallarse disponibles de aquí a 10 años.

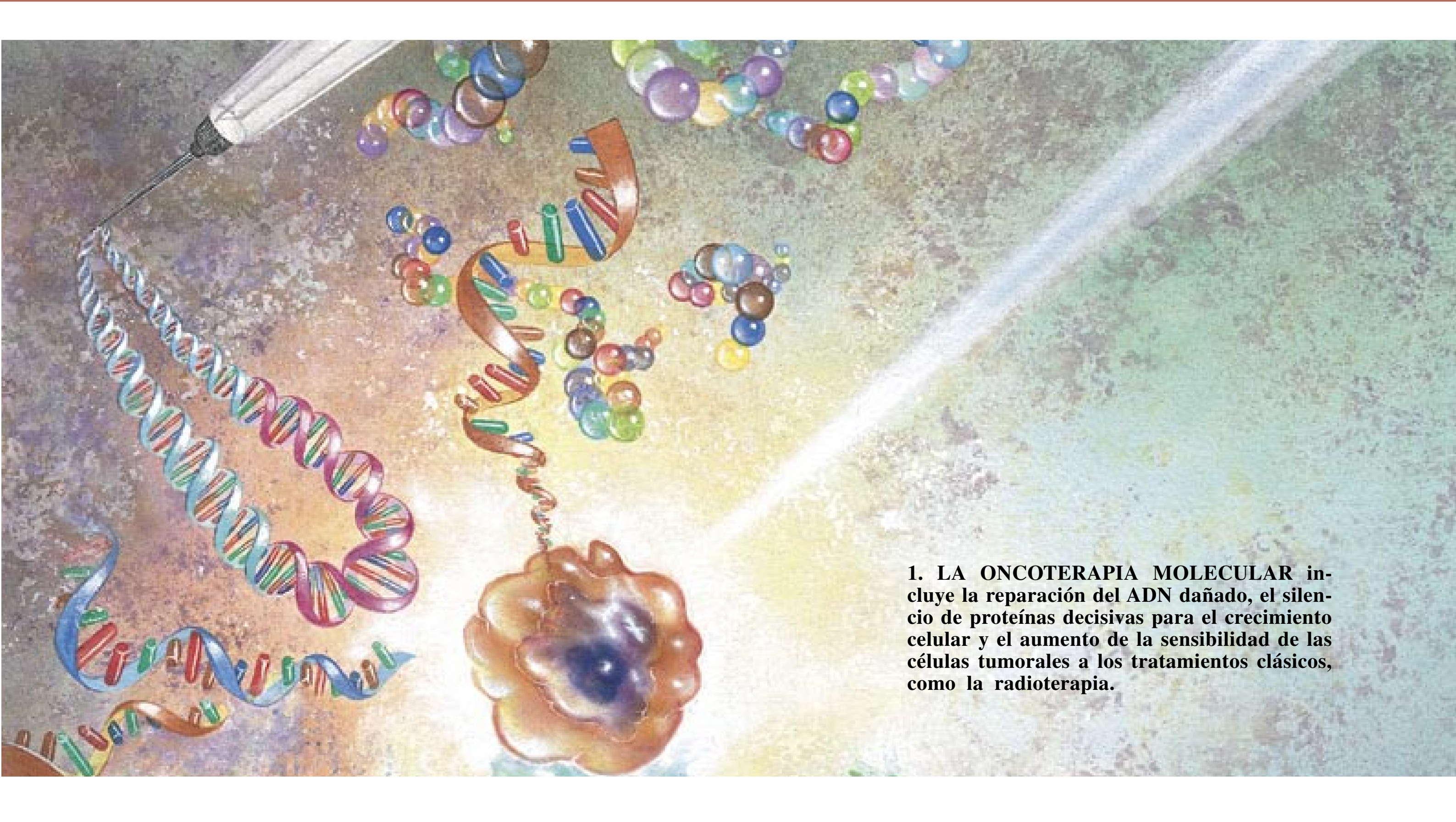
Los oncogenes son versiones mutantes de genes normales que impulsan el crecimiento celular. (A los genes normales en cuestión se les denomina también protooncogenes.) Las diferencias que median entre los oncogenes y los genes normales pueden ser sutiles. La proteína mutante cifrada por un oncogén puede divergir de la versión sana en un solo aminoácido. Pero basta esta alteración para cambiar quizá radicalmente la función de la proteína.

De cuantas mutaciones de este tipo provocan el cáncer la más común se registra en el gen *ras*. Del 20 al 30 por ciento de todos los cánceres humanos albergan un gen *ras* anormal. La proteína determinada por el gen *ras* (la proteína Ras) se comporta a la manera de un conmutador en la cadena de transmisión de señales que da la orden a la célula de que empiece a dividirse: en respuesta a estímulos transmitidos desde el exterior celular, la proteína activa al resto de la cascada de transmisión de señales.

Si no hay mensajes del exterior, la proteína Ras normal permanece en la posición “apagada”. No ocurre así con la proteína Ras mutada, que se comporta como un interruptor encallado en la posición de “encendido”. No cesa de indicarle a la célula que proceda a dividirse cuando no debiera hacerlo. Qué duda cabe que si tuviéramos un compuesto capaz de bloquear la acción de la proteína Ras mutante contaríamos con un poderoso agente anticanceroso. (Los farmacólogos llaman antagonistas a esos compuestos bloqueadores.) Pero, ¿cómo inactivar la proteína Ras mutante?

Se atisbó una posible respuesta cuando empezó a desentrañarse la estructura de la proteína Ras. Las moléculas Ras recién sintetizadas son inmaduras desde el punto de vista funcional. Ello significa que estas versiones precursoras deben pasar por varias modificaciones bioquímicas hasta convertirse en formas maduras y activas. Las proteínas Ras se fi-

ALLEN OLIFF, JACKSON B. GIBBS y FRANK McCORMICK son farmacólogos moleculares. Oliff, que se doctoró en medicina por la facultad Albert Einstein del Bronx, trabaja en los Laboratorios Merck de Investigación en West Point. Gibbs, director principal de investigación sobre el cáncer en Merck, enseña en la facultad de medicina de la Universidad de Pennsylvania. McCormick, doctor por la Universidad de Cambridge, fundó en 1992 Onyx Pharmaceuticals en Richmond.



1. LA ONCOTERAPIA MOLECULAR incluye la reparación del ADN dañado, el silencio de proteínas decisivas para el crecimiento celular y el aumento de la sensibilidad de las células tumorales a los tratamientos clásicos, como la radioterapia.

jan luego a la superficie interna de la membrana exterior de la célula, donde reaccionan con otras proteínas celulares y estimulan el crecimiento celular.

Los cambios tienen lugar en un extremo del precursor Ras, donde las enzimas actúan sobre cierta región, la caja CAAX. La modificación se produce a lo largo de tres etapas; de éstas, la más crítica es la primera de farnesilación. En este paso, al precursor se le añaden 15 átomos de carbono. Una enzima específica, la farnesil transferasa, cataliza dicha reacción.

Así las cosas, para bloquear la actividad de la proteína Ras se pensó en inhibir la enzima y suspender la modificación. Se han creado varios inhibidores. En cultivos celulares, éstos bloquean la maduración de la proteína Ras e invierten la transformación cancerosa inducida por los genes *ras* mutantes. Las pruebas realizadas en animales han llegado a resultados alentadores. Demostraron que los inhibidores de la farnesil transferasa evitaban la formación de nuevos tumores por las proteínas Ras anormales e inducían la regresión de los ya existentes.

Por suerte, los inhibidores de la farnesil transferasa parecen muy específicos. Las drogas no afectan ni a las células normales, ni a las células transformadas por otros oncogenes. Tal especificidad sugiere que los efectos colaterales podrían ser mínimos. La verdad es que muchos de estos inhibidores suministrados a dosis elevadas (suficientes para eliminar los tumores preexistentes) no han mostrado toxicidad apreciable en tejidos normales de animales.

Otro conjunto de oncogenes listos para convertirse en dianas de fármacos anticancerosos son los que cifran quinasas de proteínas. (Entre las neoplasias que han mostrado genes de quinasas mutados se incluyen la leucemia mielógena crónica, el cáncer de mama y el cáncer de vejiga.) Misión de las quinasas de proteínas en las células normales es la de ayudar a regular procesos importantes. Por recordar algunos: enviar señales entre la membrana y el núcleo celulares, poner en marcha el ciclo celular y controlar diversas funciones metabólicas de la célula. Para velar por esos procesos las quinasas de proteínas activan otras proteínas en respuesta a determinados estímulos.

De una doble manera pueden las quinasas desencadenar el cáncer. En primer lugar, mediante la producción excesiva de ellas, causada por mutaciones sufridas en las regiones de control de los codificadores. En comparación con las células normales, las tumorales suelen fabricar niveles extraordinariamente elevados de esta o aquella quinasa. Tales concentraciones ingentes mantienen a las células en continua división, cuando debieran hallarse en reposo. Una quinasa sobreabundante en los tejidos cancerosos es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

En segundo lugar, la estructura anormal de las quinasas promueve también el cáncer. Muchas células tumorales poseen quinasas de proteínas que, debido a algún defecto estructural, funcionan sin cesar. Acometen así reacciones que, de manera inapropiada, estimulan la división celular. Ejemplos de quinasas que se comportan anormalmente en algunos cánceres humanos son la Abl, la Src y las quinasas dependientes de ciclinas.

Es evidente que un inhibidor de una o varias de las quinasas mencionadas constituiría un agente anticanceroso eficaz. El problema estriba en encontrar una droga que pueda distinguir una quinasa de otra. Del millar aproximado de quinasas de proteínas que hay en las células de mamíferos, muchas presentan estructuras muy similares, sobre todo en sus regiones bioquímicamente activas. De ahí que un inhibidor de una quinasa de proteína podría arruinar el quehacer de otras quinasas muy distintas y cruciales para

Virus contra tumores

La estrategia en que se han puesto las mayores esperanzas es la de lanzar virus contra las células tumorales. En la terapia génica, los virus debilitados actuarían de mensajeros que porten genes normales a las células. Los mejores, si atendemos a su capacidad potencial para suministrar genes terapéuticos, son los adenovirus, virus que contienen ADN (otros, así los retrovirus, sólo poseen ARN). Si un gen de interés terapéutico se insiere en el ADN vírico, el portador entregará el gen que se necesita en cualquier célula que invada. El virus no causará ningún daño si, al insertar el nuevo gen, se eliminan los genes víricos que le confieren virulencia.

Los adenovirus pueden también matar las células tumorales de forma específica. Cuando un virus penetra en una célula normal, las proteínas p53 responden a la invasión ordenando a la célula infectada que cese de producir ADN; de ese modo impiden que el virus se replique. Pero una proteína del adenovirus puede trabarse directamente a la p53 y bloquearla. Nada se opone entonces a que utilice la maquinaria celular para su propia replicación vírica.

Puede alterarse genéticamente al adenovirus al objeto de que sólo obedezca las órdenes de las células tumorales, no de las sanas. Puede lograrse, en particular, que la proteína del adenovirus que se traba a la p53 deje de hacerlo. Ello supone que el virus no puede silenciar la p53; por tanto, sólo puede replicarse en células que carecen de la p53 normal, a saber, diversas variedades de células tumorales. Se ha demostrado, en efecto, que los virus así modificados se replican en las células tumorales y engendran una progenie vírica idéntica. En teoría, estos virus pueden después seguir infectando células tumorales adyacentes y propagarse por todo un cáncer. En consecuencia, todas las células de un tumor podrían acabar infectadas, antesala de su muerte.

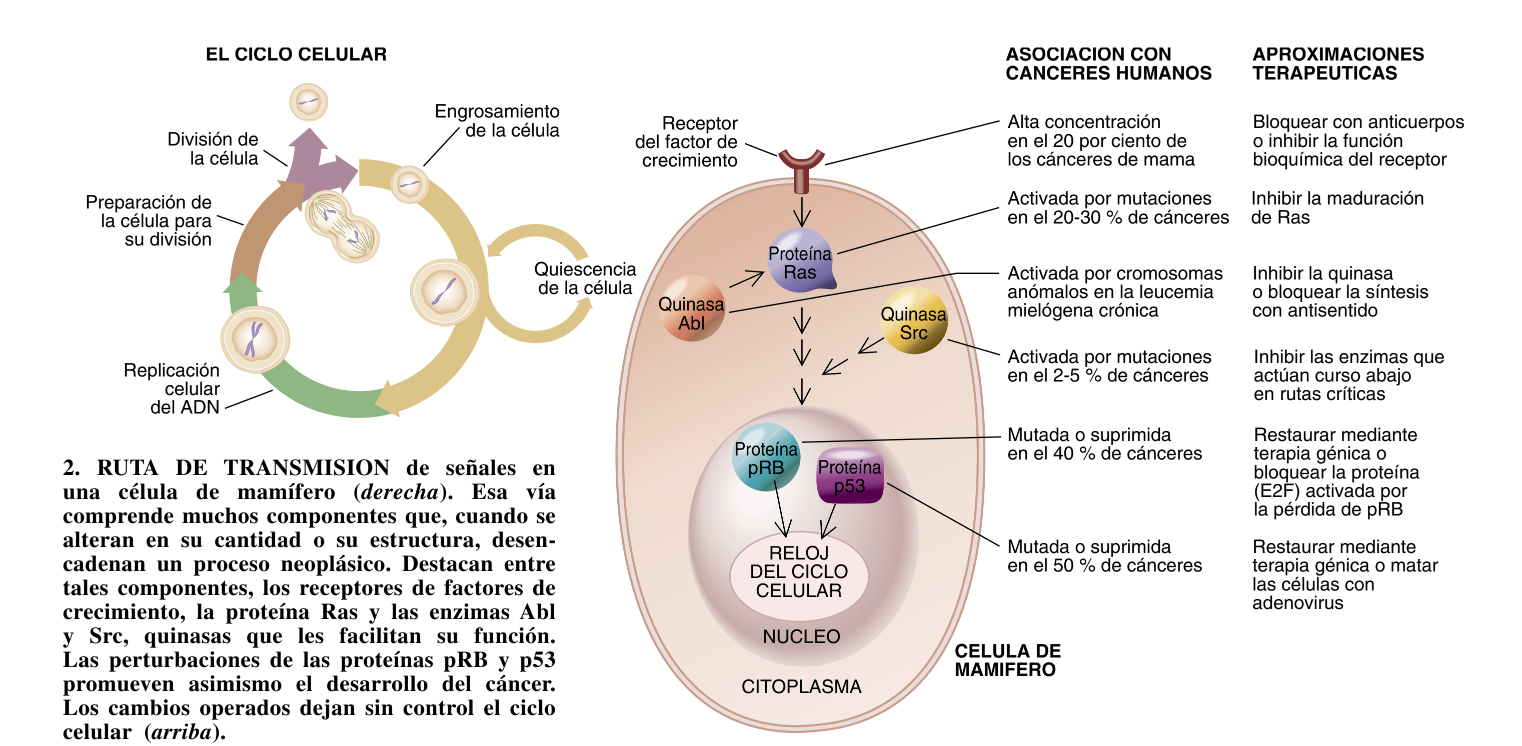
Los métodos que utilizan vectores víricos están todavía en su infancia. Hay varias dificultades técnicas por resolver. La crucial quizá sea el asegurar que se infecte una fracción suficiente de células tumorales y que cualquier gen recién introducido produzca la cantidad necesaria de proteína normal para detener las células tumorales y restablecer la salud del paciente. También pueden darse reacciones inmunitarias contra la proteína del vector vírico (el sistema inmunitario podría atacar y neutralizar al virus antes de que alcanzara su objetivo). En último término, la utilidad de esta estrategia podría depender del grado de control que se alcance sobre la respuesta inmunitaria durante el tratamiento. Existe ya un tipo de adenovirus atenuado que está empezando a ensayarse en pruebas clínicas; de aquí a dos años se iniciarán los ensayos preliminares en humanos. Pero hay abiertos otros frentes de exploración mediante la inoculación de otros tipos de virus (retrovirus) y la administración de lípidos que no provocarían una respuesta inmunitaria.

A. O., J. B. G. y F. McC.

el desempeño de funciones celulares normales.

No obstante ese riesgo, los farmacólogos han sintetizado y sometido a ensayo una serie de inhibidores de quinasas en los últimos años. La mayoría de ellos atentan contra las propias quinasas, pero otros atacan los genes para impedir la síntesis de esas enzimas. A este respecto, el enfoque antisentido emplea retazos de material genético para bloquear el ARN mensajero de la célula tumoral, con lo que se impide la formación de proteínas. Las moléculas de ARN mensajero, copias móviles de genes, son los moldes físicos a partir de los cuales las células sintetizan las proteínas cifradas por los genes.

Merece destacarse un dato: los inhibidores de las quinasas pueden ser bastante selectivos. En el tubo de ensayo, algunos dan en la diana propuesta con una frecuencia 1000 veces mayor que en las quinasas no emparentadas. Mayor interés reviste lo observado en cultivos celulares, donde se ha puesto de manifiesto la acción bloqueante que algunos fármacos ejercen sobre el crecimiento de células cancerosas que poseen genes de quinasa de proteínas mutados. Y lo que es todavía más prometedor: se ha demostrado que algunos agentes bloquean el crecimiento de las células tumorales en animales, señal de que podrían funcionar en el cuerpo humano. Estas sustancias alimentan



2. RUTA DE TRANSMISION de señales en una célula de mamífero (*derecha*). Esa vía comprende muchos componentes que, cuando se alteran en su cantidad o su estructura, desencadenan un proceso neoplásico. Destacan entre tales componentes, los receptores de factores de crecimiento, la proteína Ras y las enzimas Abl y Src, quinasas que les facilitan su función. Las perturbaciones de las proteínas pRB y p53 promueven asimismo el desarrollo del cáncer. Los cambios operados dejan sin control el ciclo celular (*arriba*).

la esperanza de que en los próximos años se pueda disponer de varios antagonistas de las quinasas de proteínas para tratar cánceres humanos.

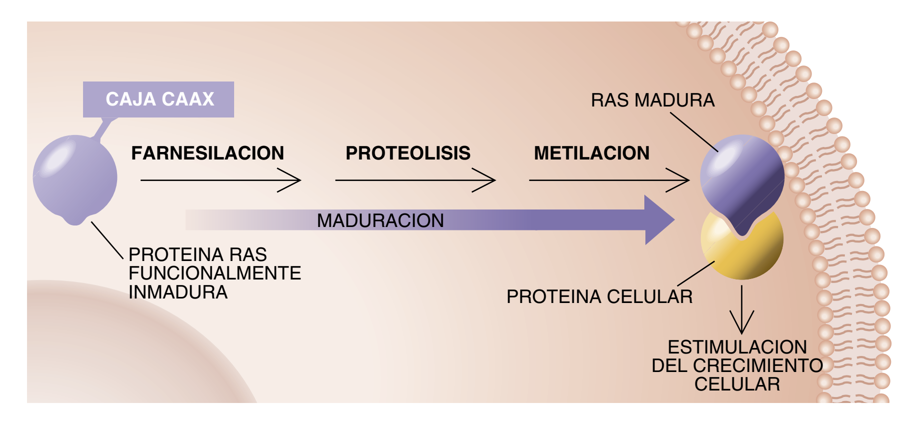
Vayamos con la segunda categoría principal de genes responsables de cánceres. Abarca los genes que, cuando funcionan adecuadamente, vetan el desarrollo de tumores malignos. Muchos cánceres resultan de la pérdida o del funcionamiento incorrecto de ciertas proteínas reguladoras, decisivas, que dichos genes cifran. Las dos principales proteínas supresoras de tumores son pRB y p53.

La proteína pRB interviene en la regulación del ciclo celular. (Deriva su nombre de “retinoblastoma”, tumor en el que se identificó su gen, el *RB*.) En particular, la forma activa de la proteína sirve de freno para la replicación del ADN. En cerca del 40 por ciento de cánceres humanos, las mutaciones acaecidas en el gen *RB* silencian la proteína. Por culpa de ello, las células no cesan de dividirse.

Otra molécula reguladora de capital importancia es la proteína p53. La guardiana del genoma, así se la llama, evita la replicación del ADN dañado en las células normales y promueve el suicidio, o apoptosis, de las células con ADN anómalo. Las moléculas de p53 defectuosas permiten que las células con ADN dañado sigan viviendo (cuando su destino natural es la muerte) y se repliquen (cuando lo normal es que dejen de hacerlo). Las células alteradas transmiten las mutaciones existentes a su progenie; éstas pueden entonces acumular cualesquiera mutaciones adicionales que necesiten para formar tumores letales. La mayoría de los cánceres humanos presentan fallos en el gen *p53*.

¿Qué estrategias terapéuticas pueden atajar el mal funcionamiento de los genes *RB* y *p53*? Se han considerado varias aproximaciones generales. Desde el punto de vista conceptual, la más directa consiste en sustituir el gen defectuoso por su versión normal. Ese método de terapia génica ha resultado prometedor en experimentos con cultivos celulares: la introducción de genes *RB* o *p53* normales en células tumorales bloqueó el crecimiento de éstas. Se ha dado un paso adelante y se trabaja en el diseño de protocolos para las pruebas clínicas, con la esperanza de introducir, en seres humanos, genes *p53* normales en el interior de células tumorales.

Se están explorando varios métodos para incorporar genes en las células tumorales. Por ejemplo, la opción de virus debilitados, que podrían portar un gen normal e introducirlo sólo en células tumorales. Sin embargo, la estrategia del vector vírico es todavía demasiado novedosa y se enfrenta a numerosas dificultades, de las que no es la menor un ataque preventivo por parte del sistema inmunitario. Podría matar a los virus antes de que alcanzaran las células tumorales.



3. LA PROTEINA RAS empieza siendo un precursor inactivo. La maduración se desarrolla en tres pasos, en la caja CAAX. Una vez modificada, la Ras puede interactuar con otras proteínas y estimular el crecimiento celular. Los fármacos que bloquean la reacción de farnesilación e impiden así que la proteína Ras se active, pueden detener la división de las células tumorales.

Aproximaciones moleculares en la terapia contra el cáncer

Característica del cáncer	Blancos moleculares	Terapia
Activación de oncogenes que conduce a una actividad excesiva de la proteína Ras o de las quinasas	Proteínas Ras	Inhibidores de la farnesil transferasa: L-744, 832; SCH 44342; BZA-5B
	Quinasas Abl, receptora de EGF, Erb-B2 y Src	Inhibidores de la tirosín quinasa: tirfostinas (RG 13 022); lavendustinas (AG 957); quinazolinas (PD 153 035) Inhibidores antisentido
	Quinasas PKC-α, Raf y dependientes de ciclinas	Inhibidores de la serín/treonín quinasa: olomucina; estaurosporina; butirolactona Inhibidores antisentido
Pérdida de genes supresores de tumores	Genes *APC, AT, DCC, RB* y *p53*	Terapia génica para restaurar la función normal de los genes supresores Agentes antisentido para bloquear la síntesis de E2F
Mecanismos anormales de reparación del ADN	Enzimas de reparación del desajuste del ADN: MSH2; MLH1; PMS1; PMS2	Terapia génica para restaurar la actividad enzimática normal Inhibidores de punto de control para promover la susceptibilidad a los agentes que dañan el ADN
Falta de senescencia (envejecimiento celular) en las células tumorales	Telomerasa	Inhibidores de la telomerasa
Angiogénesis	Factores de crecimiento FGF, VEGF Receptores de integrina	TNP-470; suramina Antagonistas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$
Metástasis	Metaloproteasas Colagenasas	Inhibidores de las proteasas Inhibidores de las colagenasas

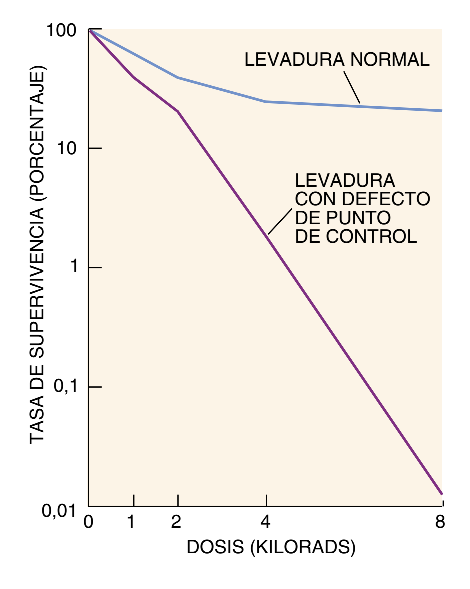
Ante las dificultades que se plantean a la terapia génica, muchos oncólogos que estudian los supresores de tumores están explorando otra línea de trabajo más tradicional. Se trata de someter a revisión la cadena de acontecimientos que se precipitan en la célula a raíz de los defectos genéticos para luego diseñar fármacos que salgan al paso de uno de tales acontecimientos. Por ejemplo: en las células sanas la proteína pRB bloquea la actividad de E2F, otra proteína que, cuando está libre, promueve la síntesis de ADN. Por tanto, la pérdida de la proteína pRB conlleva una acción incontrolada de la E2F y una proliferación celular desenfrenada. De ahí se sigue, pues, que los fármacos capaces de inhibir la E2F podrían detener la diseminación de tumores cuyo origen sea la pérdida de la proteína pRB.

No resulta fácil predecir qué efectos ejercería tal inhibidor sobre las células normales. Pero ciertos experimentos recientes (estudios en ratones en los que sólo los genes *E2F* se han puesto "fuera de combate") permiten pergeñar los efectos colaterales potenciales. Al extrapolar estos resultados a los seres humanos, podemos anticipar los efectos perniciosos de las drogas, y quizás encontrar maneras de evitarlos, años antes de llegar a las pruebas clínicas.

Se conoce la ruta bioquímica regulada por el gen *RB*, pero no la del *p53*. Queda mucho por desentrañar en la cadena molecular de acontecimientos que surgen de la pérdida del gen *p53*. O lo que es lo mismo, ignoramos la mayoría de los objetivos moleculares relacionados con el gen *p53*.

Hay, sin embargo, una peculiaridad en la inactivación de la proteína p53 que abre un portillo. En experimentos *in vitro* se ha observado que la función normal de la p53 se restablece con moléculas pequeñas que, cuando se fijan a una proteína p53 mutante, inactiva, la reactivan. Si tal hazaña pudiera repetirse en las células tumorales, cabría esperar que las células malignas dejaran de crecer o incluso que murieran, porque una función de la p53 es hacer que las células anormales se autodestruyan. Conseguir la viabilidad técnica de este planteamiento es todo un reto, pero encierra un valor potencial inmenso, dado el número de cánceres con genes *p53* defectuosos. Muchos laboratorios han abierto líneas de investigación que exploran dicha estrategia.

En la tercera categoría principal de genes que podrían ser objetivos moleculares se incluyen los que ayudan a controlar y mantener la integridad del ADN, que suele resentirse durante la replicación. Sin tales mecanismos, las posibilidades de que un gen dañado se repare caen drásticamente y aumenta la probabilidad de que la alteración se transmita a la progenie celular en forma de mutación permanente. Las células tumorales



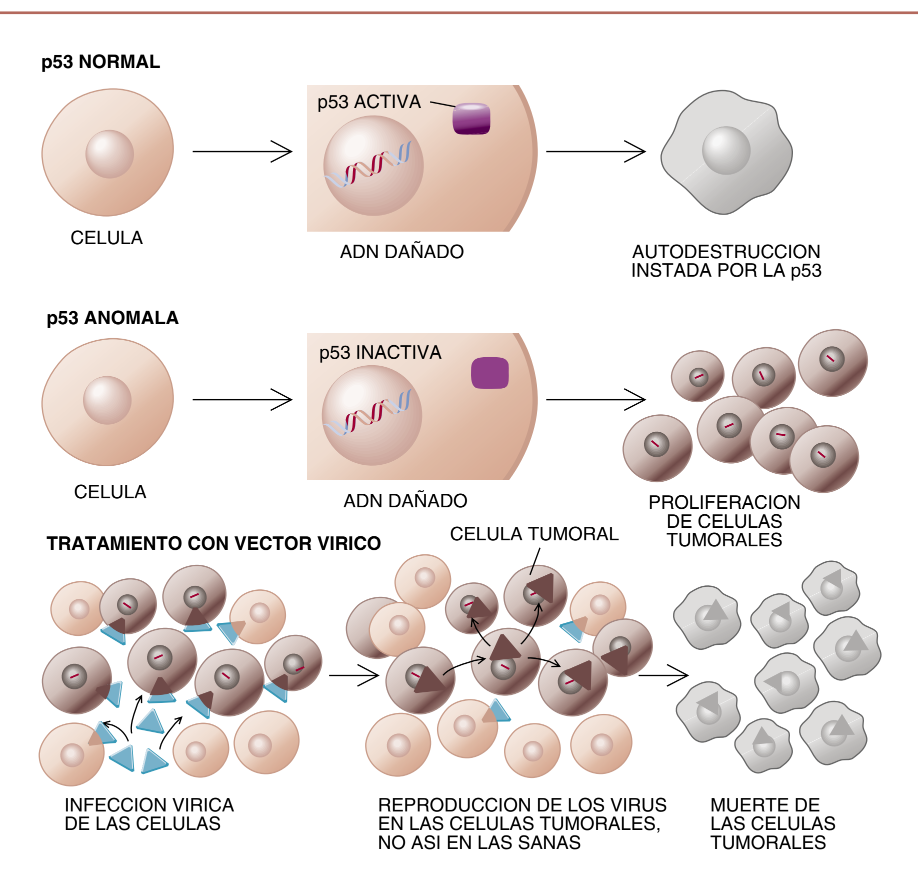
4. UN FALLO EN EL ADN de punto de control aumenta la sensibilidad de las células de levadura a la radiación. Aunque una dosis de ocho kilorads deja vivas a muchas células sanas, elimina prácticamente a las que pierden el control de los mecanismos de reparación de su ADN. Esa observación induce a pensar que la lesión del ADN de punto de control en las células tumorales las hace más vulnerables a la terapia anticancerosa tradicional.

adolecen con frecuencia de fallos en sus procesos de reparación del ADN. A modo de muestra, del 10 al 20 por ciento de los cánceres de colon humanos parecen tener mutaciones en genes que intervienen en la reparación del ADN (los genes *MLH1, MSH2, PMS1* y *PMS2*).

Otros genes participan indirectamente en la reparación del ADN. A decir verdad, menudean más las mutaciones que experimentan estos genes. Hay entre ellos unos que cifran proteínas de "punto de control", que supervisan el avance de la célula a lo largo del ciclo celular e impiden la entrada en una fase sin haber superado con éxito los estadios anteriores (por ejemplo, sin haberse copiado de forma precisa el ADN). Las proteínas de punto de control más importantes son la ATM y, de nuevo, la versátil p53. A las células tumorales que carecen de los genes *ATM* o *p53* normales les faltan, pues, estos mecanismos de control. Así, el ADN incorrecto contamina el proceso de replicación, lo que aumenta la frecuencia de mutaciones aleatorias en las células hijas.

Igual que ocurre en los genes supresores de tumores que han sufrido mutaciones, podría recurrirse a la terapia génica para sustituir los genes que cifran proteínas reparadoras del ADN u otras emparentadas que han sufrido alteraciones o acaso no existen. Un planteamiento más radical podría ser dejar que algunos tumores muten hasta llegar a la muerte. Las células neoplásicas que aumentan su tasa de mutación pagan un precio: muchas mutaciones son letales y conllevan la muerte de las células descendientes. El tumor puede permitirse perder parte de su progenie con tal de que algunas mutaciones adquiridas aumenten la supervivencia de al menos unos cuantos descendientes del tumor. Pero si se generan demasiadas mutaciones, quizá ninguna célula de la progenie sea viable.

Una forma de animar la producción de progenie celular inviable del tumor consiste en inhibir simultáneamente varios mecanismos de punto de control. Las células de levaduras expuestas a rayos X, que dañan el ADN, sólo mueren tras dosis elevadas de radiación. Pero si se altera uno de los genes de punto de control, la levadura se torna más sensible a la radiación. Sucede en realidad que, si dos o más genes de punto de control mutan al mismo tiempo, las células se vuelven hipersensibles a la radiación.



5. LA PROTEINA P53 ordena a una célula su autodestrucción si el ADN está dañado; lo que puede ocurrir por sustancias químicas o radiación. Pero si la p53 es anómala, podría no impedir la replicación celular del ADN defectuoso. Para tratar células tumorales se ha pensado en virus modificados mediante ingeniería genética, de suerte que se reproduzcan en células con p53 alterada pero no en células sanas. En principio, el virus se movería sin control sólo a través de las células tumorales, destruyéndolas.

Bastan incluso dosis bajas para su destrucción.

Fundados en estas observaciones, los oncólogos están diseñando ensayos de fármacos que les lleven a identificar agentes inhibidores de proteínas de punto de control. Los compuestos en cuestión podrían actuar sobre células tumorales que presentaran un defecto conocido en un gen de punto de control (un gen *p53* mutante, por ejemplo). La inducción de muchas alteraciones de ese tenor favorecería la muerte de las células cancerosas, o al menos las dejaría inermes ante otros tratamientos. En cultivos celulares, varios compuestos han demostrado ya cierta eficacia, aunque los ensayos clínicos no se iniciarán seguramente hasta el próximo siglo.

Además de las dianas que ofrece el crecimiento celular, las terapias moleculares pueden proyectarse también contra otras moléculas importantes. De aquí a cuatro años contaremos quizá con terapias de esa índole. Seamos más explícitos con un ejemplo. Varias proteínas mantienen confinadas las células en un lugar del cuerpo; sabido eso, los farmacólogos han descubierto compuestos químicos, como los inhibidores de la proteasa, que pueden impedir que las células cancerosas entren en metástasis, es decir, que se diseminen por el cuerpo. Otras drogas intentarán desarmar la telomerasa, enzima que reconstruye los extremos de los cromosomas que se replican y, al hacerlo, deja que las células cancerosas persistan inmortales en condiciones en las que las normales morirían. El TNP-470 podría obstruir la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que nutren a los tumores.

Aunque las dianas de fármacos que hemos ido esbozando representan sólo algunos de los avances más interesantes de la biología del cáncer registrados en los últimos diez años, son pertinentes unas palabras de prudencia sobre la celeridad con que estos descubrimientos se traducirán en fármacos de uso rutinario. Las nuevas medicinas basadas en estas observaciones han de superar parejos obstáculos a los que la quimioterapia

clásica tuvo que vencer. No sólo deben localizar su diana neoplásica, sino encontrar también una manera de penetrar en las células malignas en número suficiente para resultar eficaces. Los tumores sólidos levantan múltiples barreras contra la llegada de los fármacos: no hay mucha sangre que fluya hacia la zona interna de los tumores, ni les será fácil a algunas drogas salir de los vasos sanguíneos que irrigan los tumores y el camino que les conduzca hasta la masa cancerosa propiamente dicha. Por no hablar de la toxicidad, los efectos colaterales o de la resistencia a los fármacos que oponen las células tumorales.

Podrá recurrirse a los métodos más recientes de la farmacología para ponerlos al servicio de la búsqueda de nuevas drogas. Nos referimos a la genética recombinante para sintetizar compuestos, a los animales preparados por la ingeniería genética para convertirlos en sistemas modelo, al análisis a gran escala de compuestos acometido por robots, a las técnicas de química combinatoria y al diseño de fármacos asistido por ordenador. El empleo de tales técnicas, sin embargo, no impedirá que la mayoría de los agentes anticancerosos tarden al menos 10 años en llegar, si se cuenta desde el momento en el que se identifica la diana molecular hasta el descubrimiento, elaboración y aprobación de nuevos fármacos contra el blanco en cuestión.

Veamos cómo. En primer lugar, se precisan dos o tres años de estudios moleculares, genéticos y de biología celular para confirmar el papel crítico de un blanco para el desarrollo de neoplasias. Habrá luego que invertir un año o dos hasta que los ensayos bioquímicos de rastreo hallen los compuestos potenciales. Descubierta una línea de trabajo prometedora, habrá que depurar el fármaco para optimizar su eficacia, especificidad y propiedades farmacológicas. En ello se tardará otros tres o cinco años, pues exigirá además la síntesis de compuestos afines, de cientos a miles de ellos. Pasados a la etapa clínica, los tradicionales ensayos en tres fases de los agentes pueden durar otros tres o cinco años, si no más, hasta poder determinar con plena garantía su seguridad, eficacia y dosis adecuadas.

Este arco temporal del descubrimiento y desarrollo de fármacos refleja el proceder parsimonioso de la investigación básica y de la oncología clínica. Pero ya hace tiempo que se encuentran en la cadena de montaje fármacos que atentarán contra determinadas moléculas y que responden a una terapia basada en los mecanismos de acción. A principios de este año empezaron los ensayos clínicos de drogas antisentido que inhiben las quinasas de proteínas. Los inhibidores de la farnesil transferasa y otros varios inhibidores de quinasas pasarán a la etapa de prueba en los próximos dos o cuatro años. Más lejanos, en el horizonte quizá de su década, se hallan las posibles aplicaciones de la terapia génica en virtud de la cual se sustituirán, por sus versiones normales, genes que han sufrido mutaciones.

Además de su precisión, lasérica, la terapia centrada en dianas moleculares podría disfrutar de otra ventaja. Por razones que se desconocen, las células tumorales con defectos moleculares múltiples parecen responder, aun cuando sólo se trate una de tales alteraciones. Por tanto, quizá no sea obligado que un paciente tome varios fármacos a la vez para obtener algún beneficio.

Aunque el camino está plagado de obstáculos formidables, la próxima generación de terapias contra el cáncer encierra potencial para ser más eficaz y menos tóxica. Con un muestrario abundante de blancos a los que apuntar, existen buenas probabilidades de que cierto número de compuestos proporcione nuevas y poderosas municiones en la guerra contra el cáncer.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

MOLECULAR THEMES IN ONCOGENESIS. J. Michael Bishop en *Cell*, volumen 64, n.º 2, págs. 235-248; 25 de enero, 1991.

PROTEINS REGULATING RAS AND ITS RELATIVES. Mark S. Boguski y Frank McCormick en *Nature*, vol. 366, págs. 643-654; 16 de diciembre, 1993.

TUMOR SUPPRESSOR GENES. P. W. Hinds y R. A. Weinberg en *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 4, págs. 193-198; 21 de octubre, 1994.

PHARMACEUTICAL RESEARCH IN MOLECULAR ONCOLOGY. J. B. Gibbs y A. Oliff en *Cell*, vol. 79, n.º 2, págs. 193-198; 21 de octubre, 1994.

CELL CYCLE CONTROL AND CANCER. Leland H. Hartwell y Michael B. Kasten en *Science*, vol. 266, págs. 1821-1828; 16 de diciembre, 1994.

Cáncer y suministro sanguíneo

Mediante el bloqueo de la red de vasos sanguíneos que alimentan a los tumores se espera desbaratar las estructuras que prestan apoyo a los cánceres

Judah Folkman

JUDAH FOLKMAN es director del laboratorio de investigación quirúrgica en el hospital pediátrico de la facultad de madicina de la Universidad de Harvard. Su laboratorio descubrió la primera molécula angiogénica purificada y el primer inhibidor angiogénico. Al grupo de Folkman debemos la noción de enfermedad angiogénica.

Los capilares sanguíneos se extienden por todos los tejidos del organismo, aportando nutrientes y eliminando los productos de desecho. En condiciones normales, esos vasos no aumentan su tamaño ni multiplican su número por la sencilla razón de que las células endoteliales que tapizan tubos tan finos no se dividen. Pero en ocasiones, por ejemplo durante la menstruación o cuando el tejido sufre algún daño, los capilares inician un rápido desarrollo. Esta proliferación de nuevos capilares, conocida por angiogénesis o neovascularización, es de corta duración, terminando al cabo de una o dos semanas.

Pero la neovascularización puede darse también en situaciones anormales: las células tumorales pueden iniciar la angiogénesis. A medida que nuevos vasos aportan nutrientes y unas proteínas denominadas factores de crecimiento, la masa tumoral puede aumentar de tamaño. En realidad, la neovascularización constituye una etapa crucial en la transición que se opera en un tumor, que se pasa de ser una acumulación de células neoplásicas pequeña e inocua a una masa tumoral con crecimiento maligno y con capacidad de diseminarse por otros órganos del organismo. Las células tumorales son en general incapaces de estimular la angiogénesis cuando aparecen en el tejido sano; si estas células alteradas no se vascularizan, la masa no superará el tamaño de un guisante. Por consiguiente, si los investigadores pudieran determinar de qué modo las células neoplásicas inician la angiogénesis y, lo más importante para los pacientes, cómo interrumpir ese proceso, tendrían a su disposición una nueva y poderosa terapia contra el cáncer. Además, debido a que los fármacos antiangiogénicos frenan el nuevo crecimiento sin atacar los capilares normales, en teoría no deberían dañar los vasitos que nutren los tejidos sanos. (Sin embargo, los inhibidores de la angiogénesis pueden interrumpir la menstruación o retrasar la cicatrización.)

Acotar la importancia de la angiogénesis en el avance del cáncer ha sido una de las líneas vitales de la investigación de laboratorio durante décadas. Pero sólo en los últimos siete años, la investigación ha pasado del laboratorio al campo clínico. En 1989 se comenzó el primer ensayo clínico de un agente antiangiogénico —interferón alfa— como tratamiento para el hemangioma mortal (una neoformación vascular no cancerosa principalmente de la infancia).

El primer fármaco antiangiogénico para pacientes con cáncer, el TNP-470 (un análogo sintético de la fumagilina), entró a formar parte de los ensayos clínicos hacia 1992. Los primeros estudios se limitaron a unos pocos tipos de tumores, pero la Administración de Alimentación y Fármacos estadounidense permite ahora que los médicos empleen TNP-470 en ensayos clínicos de una amplia gama de cánceres en humanos. En los últimos cuatro años, se han sometido a ensayo clínico al menos otros siete inhibidores de la angiogénesis para el tratamiento de cáncer en estado avanzado; uno de estos compuestos se ha probado en pacientes con crecimiento anómalo de los vasos sanguíneos en el globo ocular.

El empeño en hallar aplicaciones prácticas de los compuestos antiangiogénicos refleja años de investigación básica de numerosos grupos. En los últimos siete años, han identificado al menos 14 proteínas diferentes halladas en el organismo que pueden iniciar el crecimiento de los vasos sanguíneos y otras tantas que pueden interrumpirlo. Más recientemente, se ha descubierto que uno de los inhibidores naturales de la angiogénesis se encuentra bajo el control del gen supresor de tumores *p53*, al que se le atribuye un papel en diversas neoplasias. Con estas claves, los investigadores continúan mejorando su comprensión sobre el crecimiento vascular tumoral y cómo bloquearlo.

Como con otros muchos aspectos de la progresión del cáncer, la angiogénesis distorsiona un proceso biológico normal; en este caso, la regulación del crecimiento de los vasos sanguíneos. Los capilares sanguíneos, cada uno de ellos más fino que un cabello, están organizados de manera que casi cada célula sana del organismo pueda vivir directamente en la superficie de un capilar. Si una célula sana se convierte en cancerosa, y comienza a dividirse rápidamente, la progenie celular crea una masa microscópica. Conforme se van acumulando, las células quedan cada vez más lejos del capilar. Cuando hay congregadas ya varios millones de estas células, el pequeño tumor —con frecuencia llamado carcinoma in situ— interrumpe su crecimiento y alcanza el estado de equilibrio, en el cual el número de células que mueren es igual al número de células que se reproducen. Esta restricción en tamaño viene determinada en parte por la dificultad del acceso a nutrientes, factores de crecimiento proteicos y oxígeno. Si esos minúsculos carcinomas se hallan en la piel y cuello del útero, pueden detectarse; pero en la mama, pulmón o colon pueden pasar inadvertidos durante varios años. No disponemos todavía de la técnica para detectar la mayoría de los carcinomas in situ de órganos internos hasta que se ha procedido a

una resección del tejido y subsecuente examen microscópico.

Transcurridos varios meses o incluso años en ese estado de equilibrio, un carcinoma in situ puede bruscamente iniciar el crecimiento capilar y la invasión en tejidos circundantes. Las proteínas naturales que promueven la neovascularización son atraídas por el tumor. Las células neoplásicas pueden producir altos niveles de estas proteínas; pueden también movilizar proteínas angiogénicas halladas en tejidos cercanos o pueden estimular la liberación de proteínas angiogénicas por los macrófagos.

Incluso después de emplear estos mecanismos, las células malignas pueden todavía fracasar en el inicio de la angiogénesis. Recientes hallazgos del grupo de Noel Bouck, de la Universidad Northwestern, y del laboratorio Douglas Hanahan, de la de California en San Francisco, sugieren que ciertas células tumorales producen dos tipos de proteínas: un tipo estimula la angiogénesis y otro la inhibe. El balance entre ellas determina si el tumor inicia o no la angiogénesis. Según ciertos experimentos, la capacidad de incoar la angiogénesis depende probablemente del descenso en la producción de las proteínas que inhiben el proceso. De hecho, las células neoplásicas angiogénicas liberan los frenos naturales de la expansión de nuevos capilares; una vez que el tumor se convierte en angiogénico suele permanecer así.

Con la neovascularización, cientos de nuevos capilares convergen en el minúsculo tumor; cada vaso tiene una gruesa capa de células tumorales rápidamente en división. Aunque algunas de estas células no son angiogénicas, las alimentan capilares reclutados por células vecinas. En esta situación, el tumor progresa rápidamente; al cabo de unos meses, la masa puede alcanzar 1 centímetro cúbico y contener alrededor de mil millones de células tumorales.

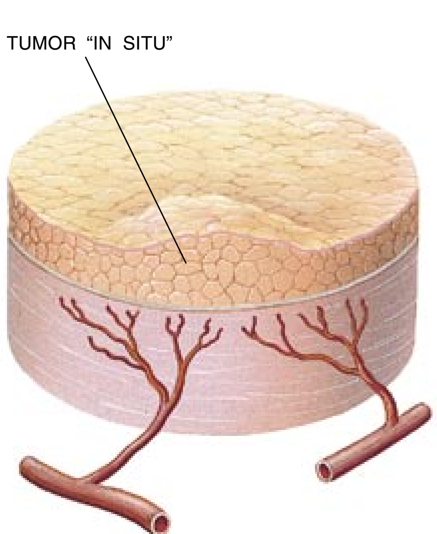
Promoviendo el avance de la enfermedad, las células endoteliales nuevas liberan al menos seis proteínas diferentes que pueden estimular la proliferación y motilidad de las células tumorales. En el cáncer de mama, las células endoteliales reclutadas en el tumor fabrican interleucina 6, que puede incrementar la probabilidad de que las células tumorales de la mama abandonen el tumor, emigren al torrente circulatorio y se diseminen por otros órganos: en otras palabras, ejecuten un proceso de metástasis.

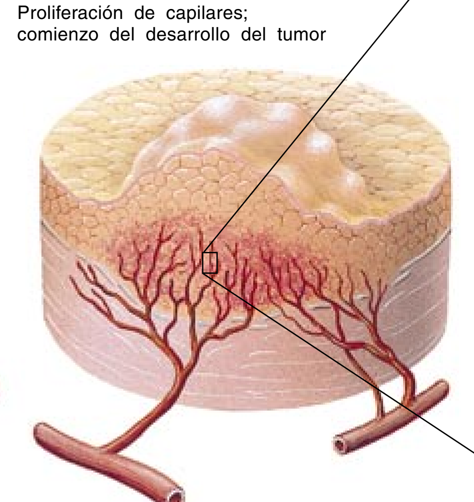
Algunas metástasis contienen células que son ya angiogénicas y pueden crecer rápidamente. Otras metástasis, sin embargo, contienen principalmente células no angiogénicas y pueden yacer latentes durante años, convirtiéndose en angiogénicas tiempo después de que el tumor original se haya tratado o extirpado.

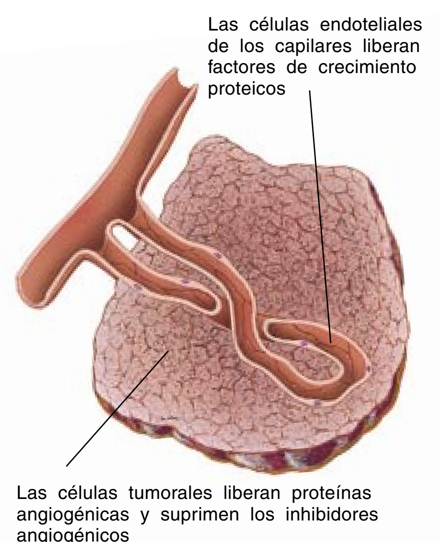
Cuando un tumor ha llegado a este estadio, causa síntomas identificables. Aparece sangrado durante los períodos intermenstruales o en la orina, heces o esputo, indicando que la angiogénesis ha tenido lugar en el cuello del útero, vejiga urinaria, colon o pulmón respectivamente. Cuando la mamografía detecta ya el cáncer de mama, ello significa que el tumor tiene vascularización. El líquido ascítico hemático que se observa en el cáncer de ovario, el dolor de origen óseo del cáncer de próstata, el edema alrededor de tumores cerebrales y la obstrucción del tracto intestinal del cáncer de colon resultan todos de tumores angiogénicos. Las moléculas biológicamente activas liberadas por el tumor en expansión pueden causar síntomas adicionales como la pérdida de peso o la formación de trombos en la sangre.

Los pacientes diagnosticados de cualquier tipo de tumor necesitan cirugía o radioterapia para erradicar el tumor original; precisan radioterapia, quimioterapia o ambas para el seguimiento y posible eliminación de cualquier célula cancerosa que permanezca en el organismo. A diferencia de otras estrategias, la terapia antiangiogénica no pretende destruir el tumor. Antes bien, limitando el aporte sanguíneo, se propone disminuir el tamaño del tumor y prevenir su crecimiento. Los fármacos antiangiogénicos interrumpen la formación de nuevos capilares alrededor del tumor y rompen la red de capilares anómalos que alimenta la masa cancerosa. Además de los inhibidores de la angiogénesis que han entrado ya en la fase de ensayo clínico, se están estudiando otros inhibidores potenciales en laboratorios universitarios y en unas 30 compañías farmacéuticas y biotecnológicas.

En particular, dos de esos compuestos estudiados son inhibidores muy potentes de la angiogénesis, lo que permite esperar su aplicación en el tratamiento del cáncer. El equipo de David A. Cheresh, del Instituto Scripps, descubrió el primero de los inhibidores en cuestión: una proteína que bloquea una integrina, molécula que abunda en la superficie de las células endoteliales en crecimiento.







Si se bloquea la integrina (llamada alfa$_v$ beta$_3$), las células endoteliales en proliferación mueren.

El segundo de estos compuestos prometedores, la proteína angiostatina, fue descubierto en la orina de ratón por Michel S. O'Reilly en mi laboratorio del hospital pediátrico de la facultad de medicina de Harvard. La angiostatina es uno de los inhibidores más potentes de la angiogénesis conocidos. En animales, puede interrumpir todos los vasos sanguíneos crecidos en un tumor grande o en sus metástasis. Los cánceres de próstata, colon o mama humanos que se han implantado en ratones, y en ellos han crecido hasta el 1% del peso corporal de los animales, pueden reducirse a un tamaño microscópico y quedar en fase latente mientras perdure la administración de angiostatina. Además la angiostatina es muy específica: interrumpe la multiplicación de las células endoteliales, pero no la de otras células ni células quiescentes normales. Esta especificidad acarrea una consecuencia beneficiosa: no se ha detectado en animales ningún efecto indeseable tóxico de este fármaco. No parece tampoco que los animales opongan resistencia a la angiostatina.

La angiostatina es en realidad un fragmento de plasminógeno, proteína que de suyo no es antiangiogénica. Varios inhibidores de la angiogénesis son fragmentos internos de macroproteínas; por ejemplo, otro inhibidor es un fragmento de la proteína prolactina. De ello se desprende que los inhibidores normales de la angiogénesis podrían almacenarse en macroproteínas. Cuando el organismo necesita interrumpir la angiogénesis normal (después de la cicatrización u ovulación) estos inhibidores naturales se prestan para su uso inmediato mediante la fragmentación de las macroproteínas.

De la investigación básica y los ensayos clínicos de los inhibidores de la angiogénesis se pueden extraer importantes directrices para la aplicación de estos fármacos, una vez aprobada por la autoridad sanitaria, a los pacientes con cáncer. Cuando los inhibidores de la angiogénesis se introduzcan en la práctica clínica, se recetarán probablemente en combinación con las terapias hoy en uso. Beverly A. Teicher, del Instituto Dana-Farber de Oncología, ha demostrado que la combinación de inhibidores de la angiogénesis y agentes quimioterapéuticos resulta más eficaz que cada una de ambas terapias por separado. El 42 % de los animales se curaron por esa combinación, no por la administración separada de unos fármacos u otros.

El sinergismo operado entre estas dos terapias podría tener que ver

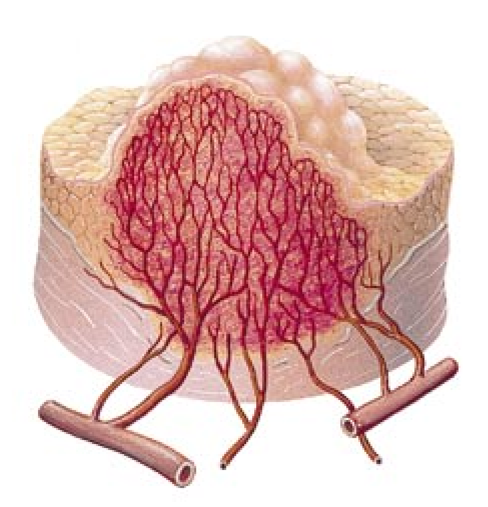
Ensayos clínicos de inhibidores de la angiogénesis

A pesar de que los fármacos antiangiogénicos no han recibido todavía la aprobación de las autoridades sanitarias para su uso en el cáncer, muchos se encuentran ya en fase de ensayos clínicos.

Fármaco	Posible mecanismo de acción	Estado actual
CAI	Inhibe la entrada de calcio dentro de la célula suprimiendo la proliferación de células endoteliales	Fases I y II
CM101	Induce la inflamación en tumores, destruyendo los capilares en crecimiento	Fase I
Interferón alfa	Disminuye la producción de la proteína angiogénica FGF (producida por el tumor)	Fase III (hemangiomas en niños)
Interleucina-12	Aumenta la producción de un inhibidor angiogénico llamado proteína 10 inducible	Fase I
Marimastato	Inhibe la enzima que las células emplean cuando emigran a través de los tejidos	Fases II y III
Polisulfato de pentosán	Bloquea la acción de factores de crecimiento en las células endoteliales	Fase I
Factor plaquetario 4	Inhibe la proliferación de células endoteliales	Fases I y II
Talidomida	Mecanismo exacto desconocido	Fases I y II
TNP-470 (AGM-1470)	Inhibe selectivamente la proliferación y la migración de células endoteliales	Fases I y II

Fase I: Ensayos clínicos restringidos para evaluar la toxicidad y determinar la dosis máxima segura
Fase II: Ensayos clínicos restringidos para detectar indicios de eficacia
Fase III: Ensayos clínicos amplios donde se compara la nueva terapia con el mejor de los tratamientos disponibles

El tumor continúa expandiéndose y puede propagarse a otros órganos



Después del tratamiento con fármacos antiangiogénicos, el tumor reduce su tamaño

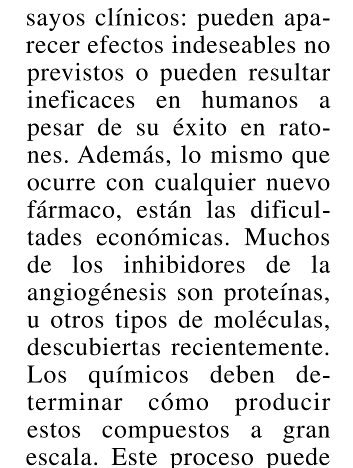
1. LA ANGIOGENESIS o neovascularización es la proliferación de nuevos vasos sanguíneos. El proceso transforma un pequeño grupo de células anómalas con frecuencia inocuo (tumor "in situ") en una gran masa que puede invadir otros órganos. Los fármacos que bloquean la angiogénesis —impidiendo la acción de las proteínas angiogénicas— pueden reducir el tamaño del tumor y mantenerlo en estado de latencia.

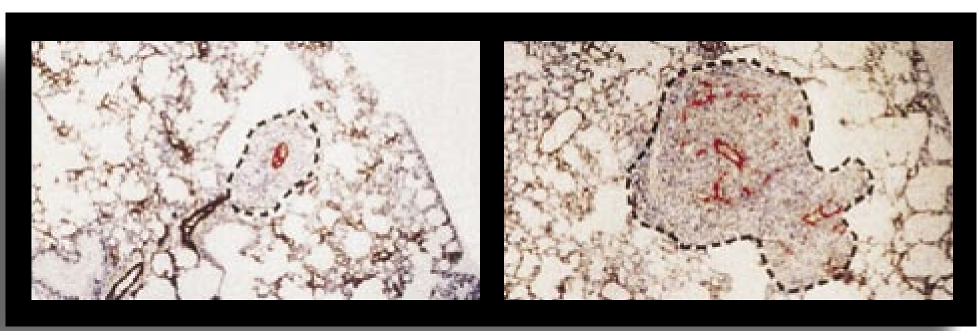
con los dos tipos de células del tumor (endoteliales y tumorales), que responden de forma distinta a la terapia. Así, las células endoteliales presentan una tasa de mutación baja, si no indetectable, comparada con la que distingue a las células tumorales, y, por tanto, no suelen oponer resistencia al tratamiento. Además, cada 10 a 100 nuevas células tumorales requieren al menos una nueva célula endotelial. (Un gramo de tumor contiene aproximadamente 20 millones de células endoteliales y entre 100 millones y 1000 millones de células tumorales.) Cuando un inhibidor de la angiogénesis interrumpe el crecimiento de una célula endotelial, el efecto sobre las células tumorales puede verse multiplicado.

Los inhibidores de la angiogénesis se han estudiado también en combinación con radioterapia. Oncólogos y radioterapeutas debatieron en un comienzo si la radioterapia podría potenciarse con fármacos antiangiogénicos. Teicher halló recientemente en tumores de ratón que el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis reforzaba la eficacia de la radioterapia. Se está ponderando la virtualidad de los angiogénicos TNP-470 y minociclina (de la familia del antibiótico tetraciclina) cuando se administran en combinación con radioterapia en animales.

Concluidas la quimioterapia al uso y la radioterapia, podría pensarse en los inhibidores de la angiogénesis para un tratamiento de larga duración contra el cáncer. Si el tumor ha experimentado metástasis, la terapia antiangiogénica podría necesitarse de por vida. En otras situaciones, los fármacos antiangiogénicos podrían administrarse por un breve período de tiempo, quizá previo a la exéresis quirúrgica de un tumor de gran tamaño. El tratamiento antiangiogénico podría aconsejarse de forma intermitente, durante meses o años, para mantener la fase de latencia del tumor. Afortunadamente, al no darse fenómenos de resistencia contra estos fármacos y considerando su baja toxicidad, podemos recurrir a ellos para una aplicación más general.

Más de 20 años llevan los científicos investigando sobre la angiogénesis. Con todo, hay muchas preguntas por responder sobre la naturaleza del proceso, su regulación y control terapéutico. Nadie comprende por qué algunos tumores, particularmente el del cuello del útero, inician la neovascularización mucho antes que otros. Y los fármacos antiangiogénicos ahora en desarrollo plantean las dudas tradicionales de todos los ensayos clínicos: pueden aparecer efectos indeseables no previstos o pueden resultar ineficaces en humanos a pesar de su éxito en ratones. Además, lo mismo que ocurre con cualquier nuevo fármaco, están las dificultades económicas. Muchos de los inhibidores de la angiogénesis son proteínas, u otros tipos de moléculas, descubiertas recientemente. Los químicos deben determinar cómo producir estos compuestos a gran escala. Este proceso puede ser caro, pero la experiencia indica que los precios deberían abaratarse con el tiempo.





2. LAS METASTASIS pueden crecer cuando descienden los niveles naturales de inhibidores de la angiogénesis circulantes, como la angiostatina. Esta proteína liberada por un tumor de gran tamaño en el ratón, frenaba inicialmente la pequeña metástasis en el pulmón del animal (*izquierda*). Cuando los investigadores extirparon el tumor original, la angiostatina circulante descendió, permitiendo el desarrollo de las metástasis (*derecha*) y la proliferación de los vasos sanguíneos (*rojo*). En los humanos ocurre a veces un proceso parecido: después de la extirpación del tumor, pueden aparecer nuevas metástasis. Pese a lo cual debe extirparse el tumor primario; el seguimiento con quimioterapia puede prevenir el crecimiento de las metástasis.

A pesar de los obstáculos, los fármacos antiangiogénicos constituyen un arma potencial a agregar en el arsenal de las terapias contra el cáncer. Los inhibidores de la angiogénesis pueden alcanzar beneficios significativos, porque no es probable que induzcan resistencias y porque suelen comportar menos efectos secundarios. Podría también recurrirse a ellos para tratar otras enfermedades caracterizadas por una angiogénesis anómala. Nos referimos, por ejemplo, a la retinopatía diabética, la degeneración macular y la neovascularización del glaucoma, patologías del ojo en que se produce la proliferación de vasos anormales que destruyen la visión. La psoriasis, la artritis, el hemangioma y otros tumores benignos podrían ser susceptibles de tratamiento con inhibidores de la angiogénesis.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

BARRERAS A LA ENTRADA DE FÁRMACOS EN LOS TUMORES SÓLIDOS. Rakesh K. Jain en *Investigación y Ciencia*, septiembre, 1994.

ANTIANGIOGENIC AGENTS CAN INCREASE TUMOR OXYGENATION AND RESPONSE TO RADIATION THERAPY. B. A. Teicher, N. Dupis, T. Kusomoto, M. F. Robinson, F. Liu, K. Menon y C. N. Coleman en *Radiation Oncology Investigations*, vol. 2, n.º 6, págs. 267-276, 1995.

TUMOR ANGIOGENESIS. Judah Folkman en *The Molecular Basis of Cancer*. Dirigido por J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel y L. A. Liotta. W. B. Saunders, 1995.

ANGIOSTATIN INDUCES AND SUSTAIN DORMANCY OF HUMAN PRIMARY TUMORS IN MICE. M. S. O'Reilly, L. Holmgren, C. Chen y J. Folkman en *Nature Medicine*, vol. 2, n.º 6, páginas 689-692, junio 1996.

Vivir con cáncer

Hay maneras de afrontar con éxito los retos físicos, psicológicos y prácticos de la enfermedad. A los pacientes que saben dónde acudir no les faltan recursos. Hasta el dolor puede mitigarse, si médicos y enfermeras prestan al problema la atención que merece.

INDICE

Desafíos psicológicos del cáncer

Hoy día los enfermos de cáncer tienen muchas posibilidades de aliviar sus sufrimientos. Aunque tal vez no les alarguen la vida, las nuevas medidas sí que darán a ésta mejor calidad

Jimmie C. Holland

Hasta la segunda mitad de nuestro siglo era tan común la creencia de que "cáncer equivale a muerte" que los médicos solían ocultar su diagnóstico al paciente y sólo informaban a la familia. Esta, a su vez, escondía la enfermedad, como si se tratara de algo de lo que hubiera que avergonzarse. Hoy, en cambio, el estigma asociado al cáncer ha desaparecido en el mundo civilizado. A los pacientes se les da abundante información acerca de su enfermedad y hablan con total franqueza con los médicos y asistentes sobre los posibles tratamientos.

Estos cambios comenzaron en los años cincuenta, al introducirse con éxito la quimioterapia, combinada a menudo con la cirugía y la radiología, en el tratamiento de varios tipos de cáncer, sobre todo en casos de leucemia grave y de enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes. Algunos de los que primero se beneficiaron de estos adelantos se sentían a veces "culpables de sobrevivir" —con un complejo parecido al de los supervivientes del holocausto nazi— no acabando de entender por qué ellos se habían librado de lo que tantísimos otros no se habían podido librar. Tales sentimientos son mucho menos frecuentes hoy, cuando, sólo en los EE.UU., hay más de ocho millones de personas que han sobrevivido a un cáncer.

JIMMIE C. HOLLAND es jefa del servicio de psiquiatría y titular de la cátedra Wayne E. Chapman de oncología psiquiátrica en el Centro Memorial Sloan-Kettering de Investigaciones Oncológicas, de Nueva York.

En parte como resultado de los movimientos en pro de los derechos de la mujer y del consumidor que tuvieron lugar por los años sesenta, los pacientes empezaron a solicitar más información sobre sus diagnósticos y sobre sus opciones médicas. A mediados de los setenta, Betty Ford y Happy Rockefeller, viudas ambas de prominentes políticos, dieron gran publicidad al asunto revelando sus propias luchas contra el cáncer de mama. Así y todo, el cambio se ha producido lentamente. Allá por los años setenta, cuando empezaba yo a explorar las respuestas psicológicas de los pacientes al cáncer, un oncólogo me dijo que sólo me dejaría hablar con sus pacientes a condición de que no les mencionase la enfermedad misma.

Pocos años después de aquello, el Centro Memorial Sloan-Kettering de Investigación Oncológicas, de Nueva York, creó un servicio psiquiátrico que se encargó de dirigir la investigación y de formar a jóvenes psiquiatras y psicólogos en la nueva área de la psico-oncología. Nuestro trabajo versa principalmente sobre dos cuestiones: primera, el impacto psicológico del cáncer en el paciente, la familia y cuidadores; segunda, el influjo de los factores psicológicos y conductuales sobre el riesgo de cáncer y sobre la supervivencia al mismo.

Más en concreto, hemos venido haciéndonos preguntas como éstas: ¿Cuáles suelen ser las respuestas al cáncer? ¿Cuáles de esas respuestas son normales y cuáles otras anormales o manifestadoras de un grado de hundimiento que acaso impida que el paciente pueda seguir un tratamiento adecuado? ¿En qué medida han de predominar los problemas psicológicos para que se justifique una psicoterapia? ¿Se dan determinadas reacciones emocionales que influyan negativa o positivamente en el curso de la enfermedad? Por último, ¿con qué intervenciones y tratamientos se puede reducir semejante estado de abatimiento?

Una de las principales metas de la psico-oncología es desarrollar modos de medir toda la capacidad funcional del paciente. Respondiendo a cuestionarios detallados, los pacientes pueden cuantificar cómo se desenvuelven ahora física, psicológica, social, sexual y laboralmente en comparación con cuando gozaban de buena salud.

Actualmente estos métodos se están aplicando para averiguar en qué grado afecta a la calidad de vida un determinado tratamiento. De hecho, el ente norteamericano que autoriza la comercialización de alimentos y fármacos (FDA) recomienda que la calidad de vida se incluya como criterio secundario, después de las tasas de supervivencia, en la valoración de los nuevos tratamientos del cáncer. A resultas de ello, los investigadores pueden calcular una magnitud denominada "años de adecuada calidad de vida"(QALYS). Esta magnitud da una idea más exacta de los posibles efectos favorables o desfavorables de un tratamiento —por ejemplo de quimioterapia en mujeres con recurrente cáncer de mama— que la idea que se obtenía a partir de solas las tasas de supervivencia.

Obviamente el impacto psicológico del cáncer puede ser devastador. La palabra suscita todavía temores de muerte, desfiguración, dependencia física e incapacidad para proteger a los seres queridos. A las inmediatas, algunos a los que se les diagnostica el mal suelen responder con incredulidad y sobresalto. No es raro que piensen "¡Esto no puede ocurrirme a mí! ¡Se han equivocado en los análisis!" Viene luego una fase de profunda inquietud, de turbación y depresión, que puede incluir obsesiones, angustias, pérdida del apetito, insomnios, escasa concentración e incapacidad de cumplir con las rutinas normales.

En la situación deseable, al cabo de una semana o dos, los pacientes se van dando cuenta de que no todo está perdido y empiezan a buscar cómo tratarse. A continuación, en semanas o meses, aprenden poco a poco a habérselas con la abruma-

dora realidad. La forma en que un paciente se las arregla a largo plazo con su cáncer depende mucho de la anterior preparación de esa persona para enfrentarse a los problemas y crisis de la vida. Hay quienes afrontan los desafíos de la enfermedad de un modo bastante tranquilo y constructivo, mientras que otros —en especial quienes padecieron antes trastornos psicológicos— pueden entrar emocionalmente en barrena.

Los ataques de angustia, los insomnios, la escasa concentración, la anorexia y una pérdida del interés en las actividades normales y hasta del deseo de seguir viviendo son todos signos de graves trastornos que, si persisten varias semanas después del diagnóstico, deben confiarse a la dirección de un especialista en salud mental. Los pacientes necesitan también asistencia profesional si sus respuestas obstaculizan los cuidados médicos. En un estudio hecho recientemente en tres hospitales oncológicos, el 47 % de los diagnosticados con cáncer dieron un nivel de trastorno equivalente al que se observa en un auténtico desorden psiquiátrico. Los problemas más comunes fueron, con mucha diferencia, la angustia, la depresión o una combinación de ambas.

Algunos conflictos emotivos los provocan medicaciones cuyos efectos secundarios alteran el tono vital. Me refiero a los esteroides y los analgésicos. Para poder prescribir la intervención más idónea es importante identificar la fuente del trastorno. Si no se echan de menos las medicaciones, pueden ser eficaces la psicoterapia u otras formas de asistencia, aunque a menudo también se necesitan los antidepresivos. Muchos enfermos tienen tanto miedo a la adicción, que evitan tomar drogas y aguantan graves penas psíquicas o fuertes dolores físicos. Quienes tienden al estoicismo deben caer en la cuenta de que, reduciendo su sufrimiento, pueden lograr no sólo que su propia vida sea más soportable, sino que lo sean también las de sus seres queridos.

Durante las dos últimas décadas ha aumentado la comunicación sobre



1. LAS RELACIONES DE APOYO, ya sea con familiares ya con organizaciones religiosas o con grupos de auxilio (como el de esta foto tomada en una sesión de terapia táctil) pueden mejorar la calidad de vida. Según datos provisionales, el apoyo social puede incluso alargar la vida de algunos enfermos de cáncer.

Directrices para afrontar el cáncer

1. No des crédito al antiguo adagio "cáncer equivale a muerte". Hoy día muchos cánceres son curables, y otros pueden domeñarse durante largos períodos de tiempo, en el transcurso de los cuales acaso se llegue a disponer de nuevos tratamientos.
2. No creas que eres tú mismo el causante de tu cáncer. Que el origen o el desarrollo del cáncer tengan que ver con un determinado tipo de personalidad, con estados emocionales o con sucesos dolorosos de la vida son suposiciones infundadas.
3. Válete de recursos que en el pasado te hayan servido para resolver por ti mismo tus problemas; por ejemplo, reunir información, hablar con otras personas y procurar el mayor autodominio. Si estos medios no te bastan, pide ayuda.
4. No te sientas culpable si no puedes mantener siempre una actitud "positiva". Por muy bien que afrontes la enfermedad, tendrás momentos y fases de desánimo; pero nada prueba que esos períodos de desaliento influyan negativamente en tu salud. Si tus 'bajones' de ánimo se hacen muy frecuentes o graves, pide ayuda.
5. Recurre a apoyos y a grupos de autoayuda si te hacen sentirte mejor; apártate de todo lo que te desazone.
6. No tengas reparos en acudir a la consulta de un especialista en salud mental: hacerlo supone fortaleza, no debilidad, y puede que te ayude a tolerar mejor tus síntomas y tratamientos.
7. Pon en práctica todos los métodos que te ayuden a controlar cada vez más tus emociones, tales como la meditación y la relajación.
8. Busca un médico al que puedas hacer preguntas y con el que sientas respeto y confianza mutuos. Insiste sobre el ser partícipe con él de tu tratamiento. Pregúntale qué efectos secundarios puedan producirse y estáte preparado para asumirlos. El anticiparse a los problemas facilita su resolución, si es que ocurren.
9. No guardes tus preocupaciones o molestias en secreto al tratar con la persona más allegada a ti. Pídele que te acompañe a visitar al doctor cuando vayas a hablar con éste de tu tratamiento. Es cosa sabida que, muchas veces, quien está muy preocupado o angustiado no capta bien la información que se le da; así que esa otra persona te ayudará a interpretar debidamente lo que se te haya dicho.
10. Reconsidera las creencias y prácticas espirituales y religiosas que en otro tiempo te sirvieron de ayuda: puede que te conforten y hasta contribuyan a que le encuentres sentido a tu actual experiencia de la enfermedad.
11. No abandones tu tratamiento por preferir cualquier otro. Los pros y los contras de los distintos tratamientos que te ponderen discútelos con alguien en quien confíes y que pueda asesorarte con más objetividad.

cuestiones psicológicas entre pacientes y médicos. Hoy son más cada vez los enfermos que reclaman que se preste atención al "lado humano" de sus cuidados. Por su parte, la mayoría de los médicos han llegado a comprender que el dar malas noticias y otros modos de relacionarse con sus pacientes pueden causar un profundo efecto en la moral de éstos y, por tanto, en su respuesta al tratamiento. También a las enfermeras se les va enseñando que presten mayor atención a lo que los pacientes piensan de su propio estado y a sus dolores y reacciones psíquicas.

Sin embargo, a los médicos les es todavía difícil determinar cuándo los normales sentimientos de tristeza y ansiedad de un paciente se han trastornado tanto como para requerir intervención terapéutica. Un obstáculo es que muchos pacientes evitan el hablar de lo que sienten, para no ser tenidos por "débiles" o por "quejicas". Los médicos con poca preparación en psicología o en psiquiatría quizás eludan también el preguntar a los pacientes por su estado emocional, tal vez considerándose incompetentes para explorar en este campo, porque teman abrir una "caja de Pandora" psicológica o porque crean que su paciente se podría ofender.

El resultado es una situación de "no preguntes, no digas" en la que el trastorno psíquico permanece oculto y, por tanto, se queda sin tratamiento. Esto ocurre sobre todo con problemas sexuales que, a menudo, tanto al paciente como al médico les es molesto mencionar. Pero los pacientes tienen derecho a que se les ayude y se harán a sí mismos un gran favor superando su reserva y manifestando espontáneamente sus inquietudes.

Ultimamente tanto la comunidad médica como el público profano vienen manifestando un enorme interés por el influjo de la mente en la salud. Una parte de tal interés lo han suscitado fascinantes descubrimientos que vinculan varios estados psíquicos a cambios en los sistemas endocrino e inmunitario. Aunque nadie sabe aún en qué medida esas interacciones afectan al cáncer, así y todo los referidos descubrimientos han inducido a algunos asesores a promover planes psicológicos bastante simplistas para combatir el cáncer.

Muchos artículos, libros y consejeros exhortan a los enfermos a "pensar en positivo" y a "luchar contra" la enfermedad. Se les aconseja también que se imaginen a sus células inmunitarias atacando a las células neoplásicas.

Figurarse a uno mismo como un guerrero en lucha contra el "dragón" del cáncer puede que les sirva de ayuda a quienes antes se hayan enfrentado de este modo a los problemas de la vida, pero el modelo del combate no es constructivo para aquellos cuyo talante es menos batallador. A estos individuos les intimidan con frecuencia sus familiares y otras personas sugiriéndoles, desacertadamente, que una actitud no lo bastante agresiva puede acelerar la muerte. En realidad, ningún modo de enfrentamiento por parte del paciente ha demostrado ser mejor que cualquier otro.

Más aún, largos y bien controlados estudios desautorizan la muy extendida creencia de que factores emocionales —como el dolor producido por un golpe concreto o una predisposición a la melancolía o a la angustia— hagan contraer el cáncer o aceleren su diseminación. Esta infundada tesis ha llevado a algunos pacientes de cáncer a decir que ellos han sido dos veces víctimas —una por la enfermedad y otra por algún rasgo emocional o psíquico de su temperamento que atrajo sobre ellos la maldición del morbo.

En un reciente estudio de varios centenares de mujeres que recibieron idénticos tratamientos en la misma fase de la enfermedad, mis colegas y yo no hallamos ninguna correlación entre los niveles de trastorno psicológico al

comienzo del tratamiento y las tasas de supervivencia 15 años después. Otros tres extensos estudios —de padres que habían perdido un hijo, de esposos que habían perdido a su cónyuge y de individuos que sufrían una depresión crónica— tampoco hallaron ningún aumento de la mortalidad por cáncer en un intervalo de 10 años.

Por otro lado, es evidente que la depresión y otros trastornos del tono vital aminoran la calidad de vida. Numerosos estudios han demostrado que el cáncer puede hacerse más llevadero con intervenciones psicológicas, sean cuales fueren los enfoques teóricos de éstas y ya impliquen terapia de grupo o se hagan en sesiones individuales. Un metaanálisis de 45 estudios controlados de una serie de intervenciones psicosociales demostró un efecto positivo sobre el bienestar psicológico, aunque no sobre la supervivencia.

No obstante, varias investigaciones han probado que entre los individuos que tienen el apoyo de relaciones sociales es menor la mortalidad que entre los que carecen de ese apoyo. Dos pequeños estudios controlados que se hicieron en 1989 y en 1993, uno de pacientes con melanoma (observados inmediatamente después de la extirpación quirúrgica) y el otro de mujeres con avanzado cáncer de mama, patentizaron un efecto positivo no sólo sobre la calidad de vida sino también sobre la duración de la supervivencia.

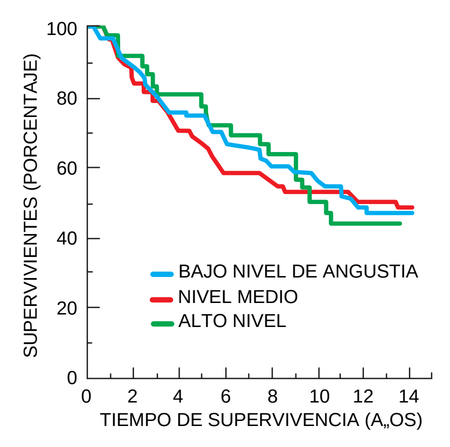
Los investigadores tratan ahora de repetir esos intrigantes hallazgos en estudios más amplios y mejor controlados. Mientras tanto han centrado su atención en ver cómo las relaciones de apoyo pueden mejorar la salud de los pacientes. Una posibilidad es que las relaciones reconfortantes influyan en los sistemas inmunitario y endocrino. Otra hipótesis es que los miembros de la familia, las amistades y otras personas tal vez ayudan a los pacientes a adaptarse al tratamiento, a acostumbrarse a una dieta más sana y a tomar otras medidas que prolongan la vida.

La fuente principal de apoyo psicológico para el enfermo de cáncer suele ser su familia. También es de suma importancia contar con un médico bien informado, accesible y atento. El siguiente nivel de apoyo lo constituyen los amigos y los organismos de la comunidad, pudiendo también proporcionar alivios las agrupaciones religiosas y el clero. Los grupos de organizaciones solidarias y los dedicados profesionalmente a asistir a los enfermos de cáncer, ayudan a los individuos a sentirse menos solos, a compartir sus sentimientos con personas que les entienden y a darse cuenta de que también otros han de habérselas con los mismos problemas.

La terapia en grupo no es conveniente para todos. Hay personas que son reacias a compartir sentimientos privados o que se incomodan al oír los problemas ajenos. Pueden entonces elegir la psicoterapia individual para resolver las crisis relacionadas con su enfermedad. Otros quizá prefieran métodos de relajamiento: meditación, hipnosis o yoga. Con el aprendizaje de estas técnicas se pueden aliviar las angustias, los insomnios y los dolores, reduciendo la tensión muscular y promoviendo un estado emocional de tranquilidad contemplativa.

En los estadios avanzados del cáncer aumentan los síntomas físicos y los trastornos psíquicos, debiendo los médicos prestar más atención a la comodidad del paciente que a los tratamientos curativos. Los pacientes pueden recibir lo que se llama cuidados paliativos en hospitales, en clínicas o en sus casas. En estas fases de la enfermedad, el paciente tiene mayor necesidad aún de apoyo psicológico.

Por mucho que cueste creerlo, no todos los que sobreviven a un cáncer consideran negativa su experiencia. Algunos de ellos han llegado a decirme "Sé que suena a locura, pero me alegra haber tenido cáncer. La experiencia cambió mi vida a mejor." El afrontar una enfermedad grave les hace a algunos madurar emocionalmente y con ello corregir defectos inveterados o explorar ámbitos de la vida en los que antes no habían tenido tiempo de introducirse.



2. LOS NIVELES DE ANGUSTIA de mujeres tratadas al comienzo de un cáncer de mama no muestran ninguna correlación significativa con las tasas de supervivencia, en un estudio realizado por la autora de este artículo y otros investigadores.

Los sanos preocupados

Ante los desafíos psicológicos relacionados con el cáncer, cada vez son más los "sanos preocupados", que reconocen que su historia genética indica un creciente riesgo de cáncer. En nuestros estudios de mujeres con riesgo de cáncer de mama hallamos que muchas se angustiaron tanto que no habían dado los pasos debidos para conseguir una pronta diagnosis, tales como hacerse las oportunas mamografías (*derecha*). Otras tomaron resoluciones drásticas, como la de soportar profilácticas mastectomías que no guardaban proporción con su auténtico riesgo. El reciente desarrollo de pruebas genéticas para el cáncer plantea cuestiones sobre cuándo se deben aplicar tales pruebas, hasta qué punto sus resultados se han de atribuir a que se es portador de un gen asociado al cáncer y cómo deberá aconsejarse después a esa persona.


—J. C. H.



BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

HANDBOOK OF PSYCHOONCOLOGY. Dirigido por Jimmie C. Holland y Julia H. Rowland. Oxford University Press, 1989.

EMOTIONS AND CANCER: WHAT DO WE REALLY KNOW? Jimmie C. Holland y S. Lewis en *Mind body medicine: How to Use Your Mind for Better Health*. Dirigido por Daniel Goleman y Joel Gurin. Consumer Reports Books, 1993.

CHOICES. Segunda edición. Marion Morra y Eve Potts. Avon Books, 1994.

Tratamientos alternativos del cáncer

No hay bálsamos mágicos. Algunos regímenes, sin embargo, mejoran la calidad de vida de los pacientes

Jean-Jacques Aulas

La terapia habitual del cáncer suele resultar dolorosa y debilitante. Con harta frecuencia es ineficaz o prolonga la supervivencia sólo por un breve intervalo de tiempo. No debe sorprendernos, pues, que los que se enfrentan a la perspectiva del dolor y de la muerte se sientan atraídos por terapias alternativas que se presentan como más suaves, más eficaces o ambas cosas a la vez. Ahora bien, la decisión de escoger las terapias alternativas plantea el más agudo de los dilemas para los pacientes, porque las opciones que se apartan de las líneas tradicionales no han resistido los procedimientos de evaluación habituales, y sí pueden acabar resultando caras, inútiles o incluso perjudiciales, acortando las vidas en vez de alargarlas.

Es difícil conocer cuántos pacientes se decantan por la medicina alternativa. Los estudios han arrojado cifras de entre el 15 y el 25 por ciento. Tales números pecan sin duda por defecto; al menos el 30 por ciento de los pacientes abordados declinaron participar en la encuesta. Dato interesante: unas tres cuartas partes de los que recurrían a la medicina alternativa dijeron no haber informado a sus médicos, y la gran mayoría continuaba recibiendo un tratamiento ortodoxo. Malcom L. Bridgen, de la empresa farmacéutica Metro-McNair, ha estimado que aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer buscan esas terapias.

Por su lado, Olivier Jallut ha recogido más de 80 técnicas alternativas, que van de la acupresión al zen macrobiótico. Esos métodos pueden dividirse en dos grandes grupos: los usados para el diagnóstico y los que tienen como objetivo tratar el cáncer.

Ninguno de los útiles de diagnóstico alternativo posee una base racional. Muchos consisten en una mezcolanza de pruebas generales de laboratorio y de brujería, y ninguno ha demostrado el más mínimo valor oficial para detectar forma alguna de cáncer. Creo que estas técnicas debieran prohibirse o que los "establecimientos" que las emplean deberían proporcionar a los eventuales pacientes una información objetiva sobre su eficacia.

El estatuto de las terapias alternativas carece de perfiles nítidos. Pocas han pasado por ensayos clínicos controlados, que es la única manera que tenemos de documentar la eficacia y la seguridad de un tratamiento particular. El laetrile y dosis elevadas de vitamina C figuran entre las contadas que sí se han sometido a esa clase de prueba; y se encontró que ninguna de las dos era más eficaz que un placebo. Las pruebas para otras

JEAN-JACQUES AULAS, psiquiatra y farmacólogo de la Unidad Clínica de Biología Psiquiátrica en el CHS "Le Vinatier", de Lyon-Bron, codirige *Revue Prescrire*, de periodicidad mensual.

Sobre algunos tratamientos alternativos

Los antineoplastones son péptidos (fragmentos de proteínas) de los que su descubridor, Stanislaw R. Burzynski, afirma que pueden frenar o invertir el crecimiento tumoral. El norteamericano Instituto Nacional del Cáncer (NCI) comenzó un ensayo con terapia de antineoplastones en 1993; el proyecto se fue a pique cuando Burzynski y los expertos del NCI discreparon sobre los protocolos de tratamiento y en los criterios para seleccionar a los pacientes.

La terapia Gerson, debida a Max B. Gerson, se basa en la consumición de purés de frutas y verduras cada hora para corregir unos supuestos desequilibrios fisiológicos. Se administran enemas de café para eliminar las células muertas y las toxinas, los pacientes reciben suplementos nutritivos. Diversas evaluaciones independientes de historiales médicos han concluido que carece de eficacia apreciable.

El sulfato de hidracina, un compuesto estudiado en Leningrado durante más de 20 años, podría quizás invertir el curso de la caquexia, o desgaste consuntivo que sufren los pacientes de cáncer. Se ha documentado alguna modesta mejoría en la supervivencia, pero ninguna remisión.

La terapia ortomolecular, propuesta por Linus Pauling, requiere la consumición de enormes dosis de vitamina C para reforzar los mecanismos reparadores del cuerpo. Los ensayos patrocinados por el NCI no han demostrado superioridad alguna sobre los placebos.

Los tratamientos psicológicos, entre ellos la terapia Simonton, debida a O. Carl Simonton, y el programa "pacientes de cáncer excepcionales", de Bernard S. Siegel, acuden a la meditación, representación, terapia, grupos de apoyo y otros ejercicios. No se han llevado a cabo estudios definitivos sobre su influjo en la supervivencia. Algunos médicos aceptan estas técnicas como complementos de la terapia habitual del cáncer porque confiere sensación de bienestar.

714X es un inyectable registrado del que se afirma que contiene compuestos que movilizan el sistema inmunitario contra el cáncer. Las muestras analizadas por la Administración para los Alimentos y los Fármacos sólo contenían alcanfor y agua.

FUENTES: Unconventional Cancer Treatements (OTA Report n.o OTA-H-405, 1990), Servidor de Web del Boston University Medical Center, tratamiento alternativo del cáncer: http://web.bu.edu/COHIS/cancer/about/alttx/about.htm

terapias, como los “antineoplastones” (moléculas peptídicas aisladas por Stanislaw R. Burzynski, quien afirma que poseen un potente efecto antitumoral) estaban ya programadas, pero fracasaron debido a las disputas entre los investigadores académicos y los independientes sobre las directrices adecuadas para escoger y tratar a los pacientes. En resumen, ningún tratamiento alternativo se ha demostrado capaz de inducir la regresión tumoral ni de prolongar la supervivencia.

Muchos médicos y pacientes han reivindicado las llamadas terapias complementarias, esto es, tratamientos nutricionales y psicológicos que se suman a la terapia habitual indicada. Aunque no se cure un cáncer, afirman, puede mejorarse la calidad de vida de los pacientes y alargar sus años de vida. Es difícil llevar a cabo pruebas seleccionadas al azar de procedimientos psicológicos o de cambios a gran escala en los modos de vida, por ahora no se dispone de datos definitivos que demuestren ventaja alguna ni respecto a la calidad de vida ni a la supervivencia. Según ciertos trabajos provisionales, las pacientes de cáncer de mama que reciben psicoterapia o participan en grupos de apoyo sobrevivían un año más que las que no gozan de tales ayudas; la calidad de vida también mejoraba, al parecer. Disponemos igualmente de algunos resultados prometedores sobre las primeras investigaciones realizadas en torno a los regímenes dietéticos que pretenden reducir o eliminar el aporte de carne y proporcionar a la vez una gran cantidad de vegetales frescos, en un intento de estimular la respuesta del organismo al cáncer.

Estudios epidemiológicos universalmente aceptados han puesto de relieve una correlación entre una nutrición adecuada y la mortalidad, así como entre el bienestar social y psicológico y la salud. No resultaría sorprendente que tales factores afectaran igualmente la supervivencia de los pacientes con cáncer. Pero no todas las terapias son benignas. Hay dietas macrobióticas tan escasas en nutrientes que producen efectos adversos en pacientes frágiles.

Aunque ningún tratamiento alternativo para el cáncer ejerza una influencia decisiva en el curso de la enfermedad, existen situaciones, sin embargo, en las que podrían resultar ventajosos los métodos complementarios. Muchos médicos recomiendan una actuación psicosocial y nutricional. No veo por mi parte ninguna razón para rechazar la acupuntura, la homeopatía y los suplementos de elementos en pequeñísimas concentraciones.

Si se han agotado los tratamientos reconocidos, los que se apartan de la ortodoxia médica podrían reforzar la sensación de control y bienestar de los pacientes, aunque no alarguen la supervivencia. El propio efecto placebo —convencimiento de un paciente en la eficacia del tratamiento— puede calmar el dolor, la ansiedad y otros trastornos funcionales que acompañan al cáncer.

El método elegido ha de ser, sin embargo, absolutamente seguro, y no debe reemplazar los tratamientos de probada eficacia. El cáncer es una enfermedad polimórfica y algunas formas pueden curarse. Sería una tragedia que un paciente con leucemia o linfoma de Hodgkin juvenil muriera por haber escogido una medicación alternativa desechando la ortodoxa bien asentada.

Cómo evaluar las terapias alternativas del cáncer

Sería deseable que los pacientes estuvieran preparados para discernir si un tratamiento alternativo del cáncer ofrece perspectivas de ayudarles consultando los resultados de pruebas clínicas seleccionadas al azar y llevadas a cabo en personas con su mismo tumor maligno. Pero la mayoría de las terapias heterodoxas no han sido objeto de análisis tan pormenorizado.

En 1992 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) puso en marcha un programa para evaluar las medicinas alternativas. Las directrices para los pacientes abogan sin ambages por la oncología habitual, pero ofrecen un útil punto de partida. Si la respuesta a cualquiera de las preguntas siguientes, excepto la primera, es afirmativa, dice el NCI, los pacientes deberían desconfiar:

- ¿Se ha corroborado el tratamiento mediante ensayos clínicos?
- ¿Se quejan los que proponen un determinado enfoque de que la comunidad médica intenta evitar que su cura llegue al público?
- ¿Se apoya el tratamiento principalmente en una terapia nutricional o dietética?
- ¿Aseguran los promotores del tratamiento que es inofensivo, indoloro y carente de efectos secundarios?
- ¿Forma parte del tratamiento una “fórmula secreta” de la que sólo puede servirse un pequeño grupo?

Otro paso importante para decidir el posible valor de la terapia que se aparta de las normas al uso es comenzar por asegurarse de la presencia del cáncer. Algunos médicos que han revisado los historiales clínicos de pacientes aparentemente curados con tratamientos alternativos no han encontrado pruebas sólidas (como el examen de células extraídas en una biopsia) de la existencia real de un tumor maligno.

Si hay células anormales, es crucial determinar su malignidad potencial y la prognosis probable. Los pacientes cuyos cánceres pueden tratarse mediante la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia no deberían recurrir de entrada a un tratamiento alternativo.

Muchos pacientes reciben un programa de tratamientos alternativos a la vez que los cuidados médicos habituales, por lo que parece que las otras opciones pudieran resolver necesidades diferentes de las que satisface la oncología tradicional. Los estudios de algunas medidas psicológicas (que van desde los grupos de apoyo a la “representación”, pasando por la psicoterapia) sugieren que es posible que los pacientes experimenten una mejor calidad de vida aun cuando el tiempo de supervivencia no se dilate. Sólo los pacientes y sus familias pueden decidir exactamente qué es lo que desean de un determinado protocolo de tratamiento, sea convencional, sea alternativo.

—J.-J. A.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

UNCONVENTIONAL CANCER TREATMENTS. U.S. Congress, Office of Technology Assesment. OTA-H-405. U.S. Government Printing Office, 1990.

QUESTIONABLE METHODS OF CANCER MANAGEMENT: “NUTRITIONAL” THERAPIES. American Cancer Society, en *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 43, n.º 5, págs. 309-319; septiembre-octubre 1993.

UNPROVEN (QUESTIONABLE) CANCER THERAPIES. Malcolm L. Bridgen, en *Western Journal of Medicine*, vol. 163, n.º 5, págs 463-469; noviembre 1995.

Control del dolor del cáncer

A pesar de los enormes avances en el tratamiento del dolor, muchos enfermos siguen sufriendo sin necesidad.

Kathleen M. Foley

El dolor es una de las más temidas secuelas del cáncer, y no sin razón. Estudios realizados en los Estados Unidos han revelado que al menos un tercio del total de enfermos de cáncer sometidos a quimioterapia u otros tratamientos antitumorales, así como dos terceras partes de los que presentan cáncer en fase avanzada, padecen graves sufrimientos. Aliviar sus dolores es de importancia vital, no sólo como fin en sí, sino también para aumentar las expectativas de supervivencia del paciente. El dolor puede menguar la voluntad del enfermo para continuar el tratamiento, e incluso, hacerle perder el deseo de vivir.

Investigaciones y experiencias clínicas desarrolladas durante decenios han fructificado en una amplia variedad de métodos para el diagnóstico y tratamiento de los diversos tipos de dolores asociados al cáncer. La administración de fármacos puede ya efectuarse no sólo por vía oral o intravenosa, sino también mediante supositorios, parches epidérmicos, goteros y bombas de cabecera, bombas portátiles o implantadas y cremas tópicas. Los estudios han permitido comprender mejor por qué son tan dolorosos los tumores que han invadido los tejidos óseos o el sistema nervioso. Disponemos, merced a tales avances, de tratamientos específicos para cada proceso.

Han mejorado los métodos clínicos para medir en los fluidos corporales las concentraciones de los fármacos analgésicos y para poner en correlación tales concentraciones con el grado de alivio que los pacientes dicen experimentar. Asimismo, se han preparado protocolos de administración de narcóticos destinados a suprimir el dolor antes de que comience. Todos estos progresos sirven para mitigar el dolor al máximo, al tiempo que se minimizan los efectos secundarios de ciertos medicamentos analgésicos, como la obnubilación, el estreñimiento o las náuseas.

Las investigaciones, además, han permitido comprender de qué modo puede influir el estado de ánimo de una persona —y la percepción que tiene de su enfermedad— en su experiencia dolorosa. Por ejemplo, quienes se han sometido a una operación quirúrgica que ofrece grandes posibilidades de eliminar el mal pueden considerar más soportables sus dolores, transitorios aunque agudos, que quienes sufren dolores crónicos a causa de lo avanzado de su enfermedad. También la depresión puede exacerbar la percepción del dolor. En consecuencia, la prescripción de antidepresivos puede aliviar tanto el padecimiento físico como el psicológico.

En medicina clínica se han desarrollado métodos innovadores para facilitar a los enfermos una descripción precisa de los altibajos de sus padecimientos, ya sea dolor físico o angustia y zozobra psicológica. Los niños pequeños, por ejemplo, y en general, las personas que tienen dificultad para comunicarse verbalmente, pueden hacer ver la intensidad de sus sufrimientos en una serie de viñetas

Analgésicos para el cáncer

Medicamentos	Beneficios	Efectos secundarios*
No-opiáceos Acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno	Pueden controlar dolores ligeros a moderados; algunas versiones se venden sin receta médica	Pueden reducir la velocidad de coagulación de la sangre, provocar molestias estomacales, hemorragias gástricas y problemas renales
Opiáceos Morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, fentanilo, metadona	Pueden controlar dolores moderados a intensos sin provocar hemorragias	Pueden provocar estreñimiento, somnolencia, náuseas y vómitos, comezón y problemas urinarios; podrían también dificultar la respiración al ser administradas por primera vez
Antidepresivos Amitriptilina, imipramina	Pueden contribuir a controlar la picazón o el dolor ardiente provocado por lesiones de los nervios; podrían mejorar el sueño	Pueden provocar sequedad en la boca, somnolencia y estreñimiento y mareos al ponerse en pie súbitamente
Anticonvulsivos Carbamazepina, fenitoína	Pueden contribuir a controlar la picazón o el dolor ardiente provocado por lesiones de los nervios	Pueden afectar al hígado y a la función de las células sanguíneas
Esteroides Prednisona, dexametasona	Pueden mitigar dolores en los huesos y los causados por tumores cerebrales o médulo-espinales	Podrían provocar confusión, retención de líquidos, irritación o hemorragia gástrica

*En general, pueden mitigarse

FUENTE: Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.

KATHLEEN M. FOLEY ha dedicado su carrera al tratamiento del dolor. Es jefa del servicio de dolor en el departamento de neurología del neoyorquino Centro Sloan-Kettering Memorial de Investigaciones Oncológicas, así como profesora de la Universidad de Cornell.

que muestran expresiones faciales que van desde la ausencia de dolor hasta el dolor más exacerbado.

A pesar de que ciertos tipos de dolor resisten al tratamiento, los estudios indican que con medicación adecuada, al menos el 95 por ciento de los enfermos de cáncer pueden experimentar alivio. Resulta trágico que muchos sigan sufriendo sin necesidad. Un estudio realizado en 1994 hizo ver que el 42 por ciento de un grupo de enfermos de cáncer estaba recibiendo tratamientos antálgicos inadecuados. Son las personas de mayor edad, las de más bajo nivel cultural y las de menores ingresos quienes mayores probabilidades tienen de recibir medicación insuficiente.

¿A qué atribuir el sorprendente hiato que separa el grado de alivio que cabe conseguir y el sufrimiento que en realidad persiste? Tristemente, el empeño por mejorar el tratamiento del dolor se ha visto complicado por la llamada "guerra a las drogas". Los años de campañas contra las drogas han provocado temores exagerados sobre los riesgos de los opiáceos, que son todavía los más eficaces supresores de dolor.

Muchos estudios han revelado que la administración médica de narcóticos analgésicos puede hacerse sin riesgo y no provoca adicción psicológica en quienes no habían mostrado anteriormente tendencia a ella. Incluso cuando se permite a los pacientes la autoadministración de droga mediante bombas de cabecera, rara vez recurren a dosis mayores de las necesarias para suprimir su dolor. Quienes reciben tales drogas pueden llegar a adquirir dependencia física: es decir, la droga ha de serles retirada lentamente para evitar síndromes de abstinencia. Tal estado, sin embargo, difiere de la auténtica adicción, caracterizada por un ansia acuciante y una conducta compulsiva de búsqueda de droga.

Otro de los grandes obstáculos con que tropieza la evaluación y tratamiento del dolor es la deficiente comunicación entre médicos y enfermos. Con frecuencia excesiva, los médicos atribuyen las quejas sobre el dolor a factores psicológicos. El problema se complica por las actitudes y prejuicios de los pacientes. Lo mismo que entre los médicos, son muchos los enfermos que temen los riesgos de los supresores de dolor, y a menudo están convencidos de que los "buenos" enfermos no deben quejarse.

Estudios recientes llevados a cabo con alumnos de medicina, médicos, personal de enfermería y juntas médicas estatales han puesto de manifiesto importantes carencias en los conocimientos teóricos y prácticos sobre la aplicación terapéutica de drogas al dolor de origen canceroso. Tales deficiencias no son signo de insensibilidad en los encargados de la asistencia médica; muestran, más bien, fallos en los métodos de formación de los profesionales y en los sistemas de administración de fármacos. Como es obvio, los conocimientos concernientes al tratamiento del dolor han de estar mejor integrados en todos los niveles de la formación médica.

Pero no basta la comunicación. Se requiere que los hospitales y otras instituciones médicas integren el tratamiento del dolor en la práctica diaria. Uno de los pasos consiste en hacer responsables de aliviar el dolor del enfermo a los médicos y enfermeras. La amenaza de sanciones legales puede servir de motivación adicional; en el plano ético, se ha aducido que el sufrimiento excesivo, a consecuencia de un tratamiento inferior al normal, constituye negligencia médica. Es necesario, asimismo, que los enfermos y sus familiares aprendan cómo dirigirse a los médicos en lo concerniente al dolor y pongan máximo empeño en su tratamiento.

Las investigaciones han demostrado que, en hospitales y otras instituciones, incluso un solo experto de renombre en el tratamiento del dolor, que sirva de paradigma, puede ayudar mucho a transformar el mero conocimiento en práctica. Otro paso importante consiste en "hacer visible el dolor"; para ello se va registrando regularmente la intensidad del dolor en la ficha de cabecera del paciente. Es mucho más probable que el dolor reciba tratamiento si se mide y registra de forma sistemática.

Por fortuna, empieza a aceptarse por doquier la necesidad de controlar mejor el dolor. Diversas instituciones públicas han emitido directrices para el tratamiento del dolor de origen canceroso, así como programas de cursos dedicados al tratamiento del dolor en las facultades de medicina. En muchos sitios existen iniciativas para concienciar tanto al público como a los profesionales sanitarios sobre el dolor del cáncer. La Organización Mundial de la Salud ha creado un programa de alivio del dolor del cáncer, cuyo objetivo queda resumido en el lema "Liberación del dolor del cáncer". Se trata de una meta alcanzable y de un imperativo moral.



Lograr que escuchen los médicos

Recientemente, un grupo del hospital clínico Darmouth-Hitchcock ha creado un videodisco interactivo para enseñar a los profesionales cómo aliviar el dolor. El disco basa su mensaje en el emocionante testimonio de Claudia Graves, una paciente de 42 años que sufre de cáncer recurrente de mama.

Graves explica que el dolor causado tanto por el cáncer como por el tratamiento fue empeorando gradualmente en el curso de su enfermedad, afectando a las relaciones con sus amigos y con sus cuatro hijos. Los médicos, aunque conscientes de sus sufrimientos, no parecían comprender en qué medida el dolor la estaba perturbando. Un día, cuando fue al hospital para una sesión de radioterapia, "estaba otro médico a quien nunca había visto, y pude realmente explicarle el dolor".

Este médico concertó una cita con un neurólogo, quien propuso que la señora Graves probase con morfina. Temía ella convertirse en adicta; no quería parecer "drogada", ni perder su capacidad para pensar con claridad. Pero la droga mitigó su dolor sin producirle estos efectos secundarios. "No estoy obnubilada. Puedo pensar y disfrutar de mis niños y con mis amigos."

—K.M.F.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CURRENT AND EMERGING ISSUES IN CANCER PAIN: RESEARCH AND PRACTICE. Recopilación de C. R. Chapman y K. M. Foley. Raven Press, 1993.

MANAGEMENT OF CANCER PAIN: ADULTS. AHCPR Publication n.º 94-053. Agency for Health Care Policy and Research; marzo de 1994.

QUESTIONS AND ANSWERS ABOUT PAIN CONTROL. Publicación NIH n.º 95-3264. National Cancer Institute, 1995.

¿Qué obstáculos impiden una atención médica ideal?



La primera vez que Shari R. Kahane sintió un dolor agudo y preocupante en un pecho estaba amamantando a su segundo hijo. Su ginecólogo atribuyó aquel dolor anormal a una causa frecuente, una infección típica de la lactancia. Kahane, que cuenta 43 años y es médica en un servicio de urgencias, se mostró escéptica. Pero cuando consultó a otros dos médicos, ambos coincidieron en su diagnóstico: ni la palpación ni las mamografías descubrieron nada raro. "Así pues, creí en sus palabras", refiere Kahane.

Su confianza estuvo peligrosamente mal depositada, pues los tres médicos habían pasado por alto un cáncer arraigado en su mama y que ya se estaba diseminando. Los errores de diagnóstico fueron el comienzo de su viacrucis; en la lucha que Kahane hubo de sostener después para conseguir un tratamiento experimental que pudiera salvarle la vida tuvo que vencer la ignorancia de algunos de los encargados de prestarle asistencia, habérselas con la burocracia médica y con las secuelas de los recortes en gastos médicos. Obstáculos, que según informan muchos oncólogos y pacientes, suelen desanimar a los enfermos carentes de la formación, persistencia y buena fortuna de Kahane. El resultado es que la calidad de asistencia que reciben los enfermos de cáncer puede variar enormemente de unos a otros.

El dolor de Kahane remitió, pero las dudas que la reconcomían persistieron. Cierta noche, tras ver a una competente ginecóloga en un programa de televisión, decidió localizarla. "Aceptó examinarme y encontró un quiste", recuerda Kahane. Aunque la biopsia del tejido extraído no indicaba malignidad, el radiólogo de Kahane insistió en que se hiciera extraer el nódulo. El informe emitido por el laboratorio de anatomía patológica fue taxativo: ni indicios de cáncer. Tranquilizada, volvió a su casa, para enterarse, a los pocos días, de que el laboratorio había cometido un error. Buscó entonces un segundo cirujano, quien volvió a abrirle el pecho y descubrió cáncer no sólo en una mama, sino también en 11 nodos linfáticos.

"En realidad, no sabemos con cuánta frecuencia se producen errores de diagnóstico, pero tanto los médicos como los pacientes están muy preocupados", manifiesta Allen S. Lichter, de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Parte de tal inquietud descansa en los centros de asistencia sanitaria, donde los médicos pueden negarse a enviar enfermos a los especialistas.

Evidentemente, la ayuda del especialista vale lo que su competencia. Los tratamientos del cáncer evolucionan muy deprisa; algunos médicos quedan rezagados. Kahane cuenta que su primer cirujano —jefe de cirugía en un hospital importante de Los Angeles— le dijo que no tenía esperanzas de supervivencia; la quimioterapia estándar podría, a lo sumo, concederle algunos meses más. Aunque Kahane sabía que tan desalentadoras prognosis suelen ser correctas, seguía sin dejarse convencer. Hurgando en revistas especializadas descubrió informes acerca de cierto tratamiento novedoso, que combinaba la quimioterapia en dosis elevadas con transplantes de células de médula ósea, el cual, según un estudio, había más que duplicado el número de pacientes que seguían con vida a los tres años. Fue el cuarto de los especialistas que Kahane consultó el primero de quienes conocían tal terapia y accedió a ayudarla a formar parte de un ensayo clínico.

Muchos enfermos ignoran que existe la opción de participar en un ensayo clínico, ignorancia que constituye una de las razones por las que muy pocos pacientes participan en estudios clínicos. "Necesitamos varios años para completar un estudio, cuando debería ocuparnos la mitad o la tercera parte de ese tiempo", dice Lichter.

Pero muchos oncólogos se quejan de que las compañías de seguros y los planes de atención médica de las administraciones sanitarias se hallan empeñados en reducir gastos y deniegan el reembolso de terapias no probadas, de los ensayos clínicos e incluso de los fármacos nuevos. En una encuesta realizada en los Estados Unidos hace tres años, 856 oncólogos informaron de que a más de 3300 de sus pacientes se les impedía participar en ensayos clínicos porque las compañías aseguradoras se negaban a pagar los gastos. Es una vergüenza, afirma Lichter, porque aunque los tratamientos experimentales entrañan riesgos desconocidos "los datos hacen pensar que los enfermos participantes en ensayos clínicos logran mejores resultados —a veces, señaladamente superiores— que quienes reciben tratamiento estándar".

Puede que los enfermos no lleguen jamás a saber lo que se pierden. En muchos sitios las administraciones públicas prohíben a los médicos informar a sus pacientes de la existencia de opciones para su tratamiento no cubiertas por el seguro.

"Negarle a los enfermos los beneficios [de terapias experimentales] revela gran cortedad de miras", señala Joseph S. Bailes, de ASCO. "Casi todos los avances en oncología llegan en forma de fármacos nuevos, por lo que el progreso depende de los ensayos clínicos." Todavía es más preocupante, sigue diciendo, que un número cada vez mayor —que ya supera la tercera parte— de los planes de seguro están negándose a incluir fármacos anticancerosos nuevos, aprobados por las autoridades sanitarias.

Desde el pasado marzo, en que la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos —espejo en el que se miran los demás países— anunció que iba a rebajar las normas de eficacia para medicamentos anticancerosos y a acelerar la incorporación de los pendientes de aprobación, varios fármacos nuevos se han abierto paso hasta el mercado. Aun así, más de la mitad de las medicinas utilizadas en el tratamiento de cáncer se están recetando "extraoficialmente", es decir, para tratar enfermedades distintas de las aprobadas. Los factores de crecimiento que Kahane necesitaba para la regeneración de la médula ósea, por ejemplo, estaban entonces sin aprobar para el cáncer de mama. Ahora se emplean sin autorización para el tratamiento del cáncer de ovario.

—W. Wayt Gibbs

Taller y laboratorio

Shawn Carlson

El ecólogo en la charca

De todos los alumnos de la clase de primaria de la señora Martínez ninguno me superaba en aprecio por los renacuajos. Nuestra profesora mantenía el acuario de la escuela siempre bien abastecido de especímenes procedentes de las charcas del contorno y los críos disfrutábamos observando la paulatina metamorfosis de los renacuajos en ranas. En mi calidad de monitor oficial de renacuajos (puesto que yo solicité y que, ante el horror de mi madre, me concedieron), era de mi responsabilidad reemplazar a los anfibios que se daban el bote. Aún recuerdo aquellas soleadas tardes de primavera en que, luciendo un salacot que me venía grande y portando un morral rebosante de tarros de mayonesa vacíos, me encaminaba a nuestra charca vecina resuelto a pescar "tropecientos mil" renacuajos.

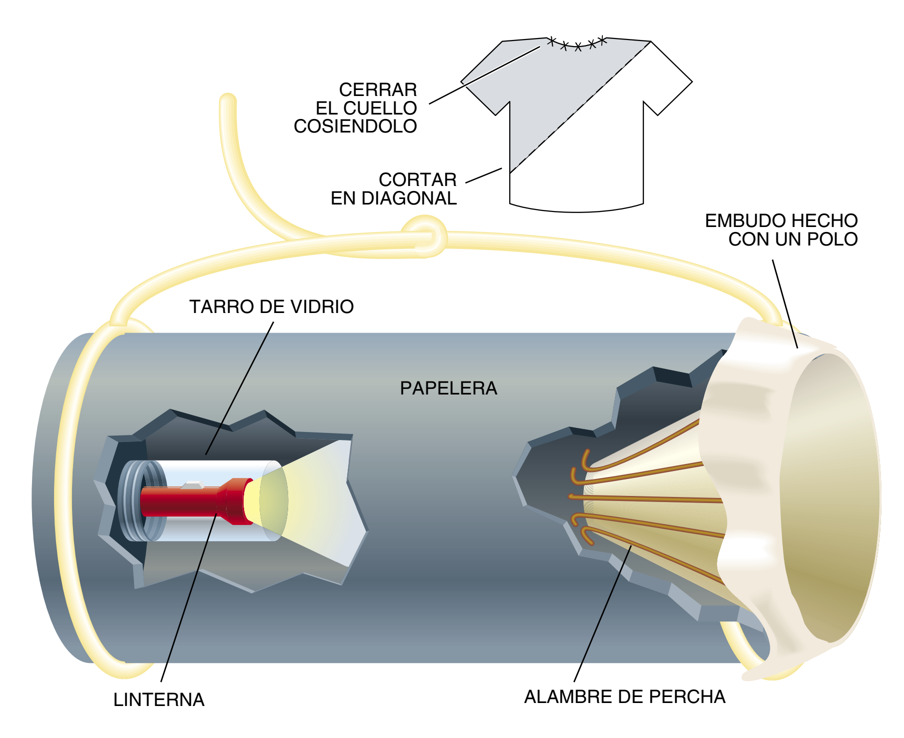
Para mí, y sospecho que para la mayoría de los naturalistas aficionados, las charcas siguen siendo un tesoro insondable de maravillas. En torno a una charca rural hay cuatro dominios de vida: el agua en sí, el lodo del fondo, el aire contiguo al agua y la tierra que la rodea. Para medrar en esos ambientes particulares han evolucionado un sinnúmero de criaturas. Por el fondo rondan furtivos los caracoles. En las orillas los sapos cazan insectos y a sus hermanos de especie más pequeños en confusas refriegas nocturnas. Las libélulas vuelan rozando la superficie para depositar sus cargas de huevas. Si al lector le acompaña la suerte, conseguirá ver pececillos, anfibios y escarabajos de agua refugiándose entre las plantas acuáticas.

La mayoría de los libros sobre la naturaleza se extienden prolijamente acerca de los hábitos de las especies locales, pero resultan decepcionantemente escuetos respecto a cómo cazar y conservar especímenes. Una brillante excepción a esta triste regla la hallamos en la maravillosa guía práctica *El naturalista amateur* de Gerald Durrell. En cierta ocasión, ese libro estimuló tanto mi sensibilidad por los asuntos naturalistas, que a punto estuve de abandonar la carrera de físicas y pasarme a la facultad de biológicas. Los métodos de recogida desarrollados por mí, incluso los descritos en este artículo, no son sino refinamientos de técnicas que aprendí antes en las páginas de Durrell. Armado de esos métodos y una buena guía de campo, cualquier aficionado ambicioso puede deleitarse en la ecología de las charcas y hacerla progresar.

(No se desanimen los urbanícolas. Aunque carente de la diversidad de las charcas rurales perennes, cualquier estanque artificial que se abandone durante un mes se convierte en albergue de un sorprendente número de organismos, desde algas hasta insectos acuáticos. Los cursos naturales que crean las lluvias fuertes a menudo salen borboteando en medio de urbanizaciones sin asfaltar y los charcos que se forman a lo largo de las vías de drenaje de las aguas pluviales se renuevan regularmente con las escorrentías. Acaso el lector pueda dejar que un charco se asilvestre. Y es casi seguro que haya charcas, lagos o embalses a una cómoda distancia en automóvil.)

Como las mariposas ante la llama, algunos habitantes de esas oscuras profundidades se sienten atraídos por la luz. Podremos atrapar muchas criaturas de ésas sirviéndonos de la trampa cebada con luz de la figura 1. En ésta hay una linterna alojada dentro de un tarro de vidrio impermeabilizado montado dentro de una sencilla ratonera. La abertura del embudo guía los animalillos hacia el interior. Una vez dentro, es poco probable que los incautos vuelvan a dar con el camino de salida.

Para cámara principal de la trampa yo he empleado papeleras y tubos de aluminio. El embudo puede confeccionarse a partir de un polo viejo de color blanco y alambre de percha ropera. Sitúe la linterna de modo que ilumine la abertura en la tela. Introduzca el artefacto en la charca antes de la puesta del sol e ícelo más tarde durante ese mismo atardecer para examinar la captura.



1. Trampa cebada con luz

Como variante, trate de construir un circuito que haga destellar la luz. Sus planos aparecen en *Getting Started in Electronics*, de Forman M. Mims III (Radio Shack). Siempre he deseado construir ese circuito para observar qué especies acuden al señuelo de una invitación pulsátil, pero no he podido conseguirlo. Se puede además experimentar con distintas frecuencias de pulsación. Denme noticia de sus hallazgos.

Para hacerse con plantas acuáticas es muy valioso un gancho de abordaje de fabricación casera. Las púas pueden crearse con alambre de percha ropera. Unalas al extremo de una cuerda de nylon valiéndose de hilo conductor eléctrico aislado. Este, seguidamente, empápelo generosamente de epoxia y espere a que se seque. Sobre el conjunto arrolle cinta de fontanero y protéjalo con un trozo corto de tubo de plástico. Por último, rellene el tubo de epoxia para que no entre suciedad. Lance el gancho balanceándolo sobre su cabeza y soltándolo hacia una zona poco profunda donde crezcan plantas acuáticas. Luego tire de éstas hacia sí. Puede que también descubra algunos huéspedes interesantes entre los tallos y el ramaje.

Para examinar la vida que mora en el fondo, el aficionado necesitará una rastra. En una tienda de fontanería compre 138 cm de tubo de cloruro de polivinilo (PVC) de 20 milímetros de diámetro y córtelo en tres tramos de 46 cm. Luego necesitará red de pescar de nylon. Suelen venderla algunos almacenes de tejidos y tiendas de artículos de pesca. No es crítica la medida de la malla. Por un precio módico compré yo una red romboidal de 20 milímetros, que venía en piezas de 6 metros de ancho por 90 metros de largo, aunque sólo se requiere un cuadrado de 153 × 153 cm. A los minoristas generalmente les complacerá cortárselo. De ese cuadrado, saque un triángulo equilátero de 153 cm de lado.

Con una brocha vieja, cubra generosamente de epoxia de secado a la hora uno de los tubos de PVC. Coloque este tubo en uno de los lados del triángulo de red y con cuidado recoja la red por ambos lados, dejando 2,5 cm de tubo libre en cada extremo. Arrolle la red dos veces en torno al tubo y sujétela con dos nudos de torsión; evitará así que se desenrolle. Cuelgue luego el tubo sobre unos periódicos viejos y viértale por encima más epoxia de una hora, cubriéndolo a conciencia.

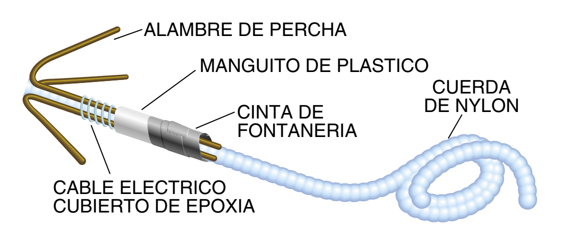
Hienda longitudinalmente tres trozos de 35 cm de manguera de jardín. Estos nos servirán para proteger la red cuando la arrastremos por el fondo. Ponga uno de esos trozos de manguera hendida cubriendo el tubo. Con abrazaderas de manguera podría asegurarlo firmemente mientras se seque la epoxia, pero son de sujeción trabajosa. Yo prefiero introducir el conjunto debajo de una bolsa de plástico para basuras llena de arena. Repita las mismas operaciones con los otros dos tubos, arrollándolos sobre los lados del triángulo de red. Con esto, dispondremos de una red de arrastre de unos 70 cm de hondo y unos 45 cm de lado. A continuación, llene de arena uno de los tubos y tapone los extremos con guata empapada de epoxia. Este lado lastrado será el que se arrastre por el fondo.

Ha llegado el momento de unir los tubos de suerte tal que formen un armazón rígido. En una tienda de fontanería, compre un trozo corto de tubo de cobre flexible de 13 milímetros y seis manguitos reductores sin roscar. Estos adaptadores enlazan dos tubos de medidas distintas; en nuestro caso, deben conectar un tubo de 20 milímetros a un tubo de 13 milímetros. Corte un trozo de 6,4 cm de tubo de cobre y rosque dos manguitos reductores sobre los extremos de aquél de tal modo que los adaptadores queden separados unos doce o trece milímetros. Fije los manguitos con epoxia aluminiada de baja viscosidad. Antes de la aplicación, asegúrese de poner ásperos los extremos del tubo y el interior de los manguitos con una lija gruesa.

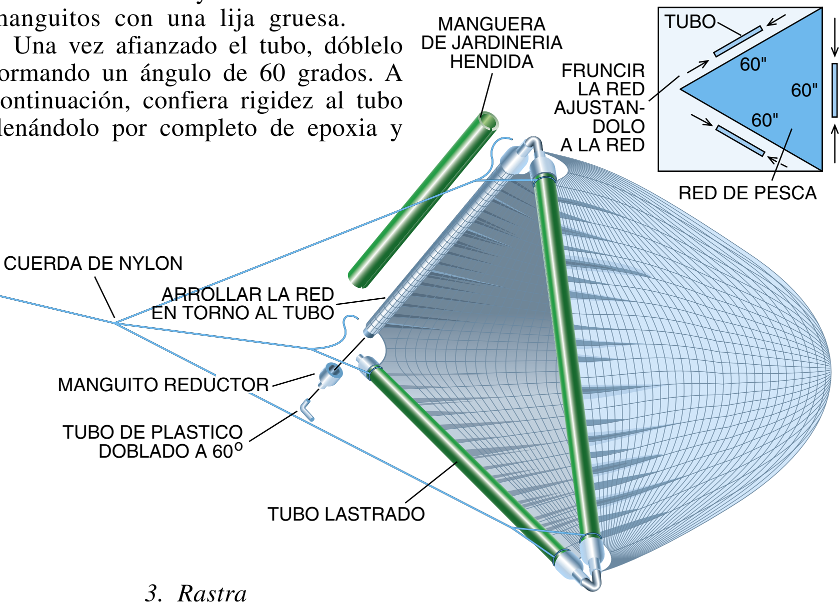
Una vez afianzado el tubo, dóblelo formando un ángulo de 60 grados. A continuación, confiera rigidez al tubo llenándolo por completo de epoxia y dejándola que seque. Con una navaja raye repetidamente los extremos de dos tramos de tubo contiguos y dé epoxia a los manguitos reductores por sus extremos (emplee también epoxia aluminiada). Repita todas las operaciones dos veces hasta terminar lo que falta del armazón. Pinte los tubos de cobre para eliminar la corrosión.

El cordel de arrastre remata el conjunto. Ate veinte centímetros de cuerda de nylon en cada punto de unión de un manguito reductor con un tubo de PVC y luego ate entre ellos los extremos libres para formar tres parejas. Con un soldador fusione ambos extremos. A estos puntos anude otros tantos cordeles de nylon de manera que éstos se unan a unos 75 centímetros por delante del conjunto. Por último, a ese punto de unión anude un trozo de cordel de nylon de unos 30 metros de longitud, por lo menos. Asegúrese de ajustar los cordeles de forma que la abertura de la red se incline hacia atrás unos 10 grados cuando se arrastre por el fondo.

El terreno en torno a una charca alberga millones de nemátodos, unos gusanos diminutos. De sólo un milímetro de longitud, tales organismos casi microscópicos son únicamente superados por los protozoos en la lista



2. Gancho de abordaje



3. Rastra

de criaturas más abundantes en nuestro planeta. Un metro cúbico de tierra puede acoger hasta doce millones. Al tratarse de unas especies vitales para la ecología de las charcas, merece la pena estudiarlas. Desde luego asegúrese de observar una higiene estricta, ya que ciertas especies, si se ingieren, se convierten en parásitos. Use guantes de caucho y lávese a fondo tras cada excursión.

Para recoger nemátodos, pase un pequeño trozo de tubo quirúrgico por la boca de un embudo y mantenga cerrada la abertura con una pinza para ropa. Introduzca tierra fangosa en el embudo, vertiendo dentro suficiente agua de la charca para que parte de ella quede libre por encima de la superficie de tierra. Los nemátodos se hundirán por el cuello del embudo. Espere cinco minutos antes de descargar el botín en un recipiente tras dos o tres sacudidas suaves y luego de aflojar momentáneamente la pinza para ropa.

Una técnica similar nos permite recoger insectos de la mayoría de los suelos. Alfombre con papel secante el fondo de un tarro de vidrio. Inserte el cuello de un embudo por la boca del tarro y llene el embudo con la tierra que haya recogido, dejándola desmenuzada. Sobre la tierra coloque directamente una lámpara de escritorio incandescente intensa. Huyendo del calor y la luz, los insectos se abrirán paso tierra abajo hasta caer sobre el papel secante. Intente levantar un censo de los insectos y nemátodos de una charca en diferentes épocas del año.

Hay unas pocas reglas que todo naturalista debe respetar. No entrar nunca, sin permiso, en una propiedad privada. No alterar nunca marismas protegidas o amenazadas. No recoger nunca especímenes en cantidades que superen nuestra necesidad inmediata. Aclare cuál es su actividad con la autoridad responsable de la zona donde vaya a actuar. Si estudia más de una charca, lave esmeradamente el equipo con agua y jabón para no trasplantar microorganismos. Y recuerde que la violación de estas reglas no nos pondrán las cosas difíciles sólo a nosotros. Los propietarios rurales y las direcciones de los parques podrían comenzar a prohibir el acceso a todos los aficionados, incluso a aquellos cuyo único deseo es estudiar ecología responsablemente.

Para más información acerca de proyectos científicos para aficionados, consulte la página World Wide Web *de la Society for Amateur Scientists en http://www.thesphere.com/SAS/*

Juegos matemáticos

Ian Stewart

La falacia del interrogador

Las matemáticas han llegado al palacio de justicia. A los jurados se les instruye sistemáticamente para que al emitir fallo condenatorio contra el acusado de un delito tengan certeza "sin dudas razonables" de su culpabilidad. Tal instrucción es cualitativa: depende de lo que cada miembro del jurado estime razonable. Una civilización futura podría tratar de cuantificar la culpabilidad, sustituyendo al jurado por un ordenador forense que ponderase las pruebas y calculase una probabilidad de culpabilidad. Pero hoy no tenemos ordenadores forenses, y los jurados han de habérselas con la teoría de probabilidades.

Una de las razones de que así sea estriba en que cada vez se utilizan más pruebas basadas en el ADN. La ciencia de la obtención de perfiles de ADN es relativamente nueva, por lo que la interpretación de pruebas de tal naturaleza se funda en la evaluación de probabilidades. Quizá la introducción de las huellas dactilares plantease problemas parecidos, pero también es de presumir que los abogados fueran menos sutiles en aquellos tiempos; sea como fuere, las pruebas basadas en huellas dactilares no son ya puestas en entredicho por consideraciones probabilísticas.

Robert A. J. Matthews, cuyo trabajo sobre el "principio antropomúrfico" constituyó el tema de la sección del pasado mes de febrero, ha señalado que una fuente probatoria mucho más tradicional en los tribunales, a saber, la confesión, debería analizarse utilizando teoría de probabilidades. Para todos los inquisidores del Renacimiento la confesión constituía prueba completa de culpabilidad, incluso aunque fuera obtenida bajo coacción o tortura, como solía ser el caso. Una de las más sorprendentes conclusiones de Matthews, a la que éste ha denominado "la falacia del interrogador", es que, en ciertas circunstancias, una confesión da fuerza a la opinión de que el acusado, en vez de culpable, es inocente.

Las ideas de Matthews ofrecen razones para poner en duda las confesiones en procesos de terroristas —individuos preparados para soportar los interrogatorios— a menos que aquéllas queden corroboradas por pruebas de otro tipo. La jurisprudencia moderna se muestra en extremo escéptica sobre las confesiones que sabe obtenidas bajo coacción. En el Reino Unido, una serie de fallos condenatorios en casos de terrorismo muy notorios, basados en confesiones, han sido revocados, por existir dudas de que las confesiones fueran auténticas.

La principal idea matemática necesaria para explicar la conclusión de Matthews es la probabilidad condicionada. Supongamos que los señores de González nos dicen que tienen dos hijos, uno de los cuales es niña. ¿Cuál es la probabilidad de que su otro hijo sea también una niña?

La respuesta automática es que el otro niño puede ser chico o chica con probabilidad 1/2 para cada caso. Hay, sin embargo, cuatro posibles distribuciones de sexos: HH, HM, MH y MM, donde las letras H y M denotan, respectivamente, hombre y mujer, y están colocadas por orden de nacimiento. Cada combinación es (se presume) igual de probable y tiene, por tanto, una probabilidad de 1/4. En exactamente tres de los cuatro casos, HM, MH, MM hay al menos una niña en la familia; solamente en uno de estos grupos, el MM, el otro hijo es también una niña. Así pues, la probabilidad de que en una familia con dos hijos haya dos niñas, sabiendo que hay al menos una, es, en realidad, 1/3.

Supongamos, en cambio, que los González nos informan de que el mayor de sus hijos es una niña. ¿Cuál es la probabilidad de que el menor también lo sea? Esta vez, las posibles distribuciones de sexo son MH y MM, y el hijo menor es una niña sólo en el caso MM. Así pues, la probabilidad resulta ser 1/2.

Este tipo de probabilidades recibe el nombre de probabilidades condicionadas. Expresan la probabilidad de que acontezca un cierto suceso sabiendo que algún otro ha ocurrido ya. Como muestra el caso de los hijos de la familia González, la aplicación de probabilidades condicionales entraña la especificación de un contexto, el cual puede tener grandes consecuencias en el cálculo de la probabilidad.

Para darnos cuenta de lo muy sutiles que son estas cuestiones, imaginemos que un día vemos a la familia González en su jardín. Uno de los niños es claramente una muchachi-



LA FAMILIA GONZALEZ
¿Cuál es la probabilidad de que el niño agachado sea una niña?

Deducción de la fórmula de Mattheus

Por tratarse de una probabilidad condicionada, tenemos

$$P(A|C) = P(A\&C)/P(C)$$

y análogamente

$$P(C|A) = P(C\&A)/PA).$$

Pero $C\&A = A\&C$, y combinando ambas fórmulas podemos obtener

$$P(A|C) = P(C|A)P(A)/P(C).$$

Además,

$$P(C) = P(C|A)P(A) + P(C|A')P(A')$$

puesto que necesariamente ha de ocurrir uno de los A o A', pero no ambos. Por último, $P(A') = 1 - P(A)$. De lo anterior, resulta

$$P(A|C) = P(A)/[P(A) + P(C|A')P(A')/P(C|A)]$$

Sustituyendo $P(A)$ por p y $P(C|A')/P(C|A)$ por r, llegamos a

$$P(A|C) = p/[p + r(1 - p)]$$

ta; el otro está en parte oculto por el perro, por lo que no tenemos certeza de su sexo. ¿Cuál es la probabilidad de que el matrimonio González tenga dos niñas?

Se podría argumentar que la cuestión es la misma que en el primero de los dos planteamientos anteriores, lo que daría una probabilidad de 1/3. Pero también se podría aducir que la información ofrecida es que "el niño que no está jugando con el perro es una chica". Lo mismo que en el segundo planteamiento, esta formulación distingue a uno de los niños respecto del otro, por lo que la respuesta es 1/2. Los padres, por su parte, que saben que el niño que está jugando con el perro es su hijo Guillermo, dirían que la probabilidad de que ambos sean niñas es 0. ¿Quién tiene razón?

La respuesta depende de la elección del contexto. ¿Hemos efectuado un muestreo aleatorio de situaciones en las cuales hay muchas familias diferentes con dos niños en las que uno de los dos pequeños está jugando con el perro? ¿O de familias en las que tan sólo es uno de los niños quien juega con el perro? ¿O estamos fijándonos nada más en una familia específica, en cuyo caso un planteamiento probabilístico constituye un modelo completamente erróneo?

La interpretación de datos estadísticos exige una comprensión de las matemáticas de la probabilidad y del contexto en el cual se está aplicando. En todos los tiempos y lugares, los abogados han abusado sin el menor pudor de la escasa cultura matemática de los jurados. Tenemos un ejemplo en el caso de los perfiles de ADN: la "falacia del acusador". La técnica del perfil de ADN fue inventada en 1985 por Alec J. Jeffreys, de la Universidad de Leicester, y se basa en el denominado número variable de regiones de repeticiones en tándem (VNTR) del genoma humano. En cada una de tales regiones, se repite muchas veces una determinada secuencia de ADN. Está muy difundida la convicción de que las secuencias VNTR identifican sin posible confusión a los individuos.

Los científicos, para su aplicación forense, se valen de técnicas habituales en biología molecular con el propósito de buscar concordancias entre varias regiones VNTR distintas en dos muestras de ADN —una asociada al delito, la otra tomada del sospechoso—. Si el número de concordancias fuese suficientemente elevado se tendría una prueba estadística abrumadora de que ambas muestras proceden de la misma persona.

La falacia del acusador nace de la confusión de dos probabilidades diferentes. La "probabilidad de concordancia" responde a la cuestión: "¿Cuál es la probabilidad de que el ADN de un individuo concuerde con la muestra del delito, sabiendo que tal persona es inocente?". Pero la cuestión que ha de preocupar al tribunal es: "¿Cuál es la probabilidad de que el sospechoso sea inocente, dada la concordancia de los ADN?". Una y otra pregunta pueden tener respuestas enormemente diferentes.

El origen de la diferencia reside, al igual que antes, en el contexto. En el primer caso, el individuo es conceptualmente situado en una gran población seleccionada por conveniencia científica. En el segundo, esa persona queda situada en una población menos bien definida, pero más pertinente, a saber, la formada por quienes pudieron, razonablemente, haber cometido el delito.

En tales circunstancias, la aplicación de probabilidades condicionales está gobernada por un teorema sobre probabilidad condicionada atribuido al inglés Thomas Bayes. Sean A y C dos sucesos, cuyas probabilidades respectivas son $P(A)$ y $P(C)$. Escribamos $P(A|C)$ para indicar la probabilidad de que ocurra A, sabiendo con certeza que C ha ocurrido ya. Denotemos por $A\&C$ el acontecimiento "han ocurrido ambos sucesos A y C". El teorema de la probabilidad condicionada afirma entonces que $P(A|C) = P(A\&C)/P(C)$.

Por ejemplo, en caso de los niños de la familia González (primer planteamiento), tenemos

C = al menos un hijo es niña
A = el otro hijo es una niña
$P(C)$ = 3/4
$P(A\&C)$ = 1/4

porque $A\&C$ es también el acontecimiento "ambos hijos son niñas", o sea, MM. Entonces el teorema de la probabilidad condicionada afirma que la probabilidad de que el otro

Acuse de recibo

En la sección de mayo se daba una descripción del Quad, un juego de tablero inventado por G. Keith Still (quien me dice que es partidario de escribir *Quod*, como en *quod erat demonstrandum*, que significa "como había que demostrar"). El juego ha logrado no pocos seguidores. David Weiblen, de Reston, en Virginia, puso un ordenador a la tarea, empleando una estrategia basada en una ponderación de las posiciones atendiendo a reglas que reflejan su vigor aparente.

En las simulaciones de Weiblen, el primer jugador ganaba siempre. Esta observación le llevó a poner en duda el interés del juego; a mí, a preguntarme si sus reglas de ponderación conducen realmente a partidas óptimas. Señala también que hay exactamente 1173 posibles cuadrados, cifra confirmada por Les Reid de la Universidad de Missouri, quien refiere que el problema fue planteado en el nodo que su departamento de matemáticas tiene en la Telaraña (http://science.smsu.edu/math/ index.htlm). Michael Kennedy, de la Universidad de Kansas, Ken Duisenberg, de Hewlett-Packard y Denis Borris, de Ottawa, enviaron soluciones. Borris generalizó el resultado al caso $n \times n$, cuya solución es $(n^4 - n^2 - 48n + 84)/12$; Duisenberg estudió el caso $m \times n$. —*I. S.*

hijo sea una niña, sabiendo ya que lo es uno de los dos, es (1/4)(3/4) = 1/3, valor al que habíamos llegado antes. Análogamente, con el segundo planteamiento, la probabilidad condicionada da el resultado 1/2, también igual al de antes.

Para la aplicación a las pruebas por confesión, Matthews designa

A = el acusado es culpable
C = el acusado ha confesado

Como es habitual en razonamientos bayesianos, Matthews toma $P(A)$ como "probabilidad a priori" de que el acusado sea culpable —es decir, la probabilidad de culpa evaluada a partir de pruebas previas a la confesión—. Denotemos por A' a la negación del suceso A, a saber, "el acusado es inocente."

Entonces (según un cálculo esbozado en el recuadro) Matthews deduce la fórmula $P(A|C) = p/[p + r(1-p)]$, donde por sencillez de notación hemos escrito $p = P(A)$ y $r = P(C|A')/P$, valor al que denominamos "ratio de confesión". En este caso, $P(C|A')$ es la probabilidad de que confiese una persona inocente, y $P(C|A)$, la de que lo haga una culpable. La ratio de confesión es, pues, menor que 1 cuando es menos verosímil que una persona inocente se acuse de un delito que lo confiese el culpable.

Para que la confesión incremente la probabilidad de culpabilidad, será necesario que $P(A|C)$ sea mayor que $P(A)$, que es igual a p. Necesitamos, por tanto, que $p/[p + r(1-p)] > p$, lo cual, tras cálculos sencillos, se reduce a $r < 1$. Es decir, la existencia de confesión aumenta la probabilidad de que el acusado sea culpable, si y solamente si es menos verosímil la confesión de un inocente que la de un culpable.

Se sigue de aquí que en ciertos casos la existencia de confesión puede hacer menor la probabilidad de culpabilidad. De hecho, así ocurrirá de ser más verosímil que confiese una persona inocente que una culpable, situación que podría darse en casos de terrorismo. Los perfiles psicológicos indican que los individuos más sugestionables, o más débiles, tienen mayores probabilidades de confesar en un interrogatorio. Tales descripciones difícilmente son válidas para terroristas encallecidos, que habrán sido entrenados para resistir a las técnicas de interrogatorio. Es plausible que esto fuera lo ocurrido cuando se obtuvieron las sentencias ahora revocadas en los tribunales del Reino Unido.

El análisis bayesiano pone también de manifiesto otras peculiaridades de las pruebas forenses, que chocan con la intuición. Supongamos, por ejemplo, que a cierto indicio inicial de culpabilidad (X) le sigue otra prueba ulterior (Y). Prácticamente siempre, el jurado supondrá que la probabilidad de culpa ha aumentado. Pero las probabilidades de culpabilidad no son acumulables de tan sencilla manera. En realidad, la segunda prueba aumenta la probabilidad de culpa solamente si la probabilidad de la nueva prueba, dada la prueba primera y supuesto que el acusado sea culpable, supera la probabilidad de la nueva prueba, dada la antigua y que el acusado sea inocente.

Cuando la acusación está basada en una confesión pueden ocurrir dos cosas muy diferentes. En el primer caso, supongamos que X es la confesión y que Y es un indicio hallado a consecuencia de la confesión —por ejemplo, el descubrimiento del cadáver donde el acusado dijo que se encontraría—. Siendo improbable que un inocente facilite semejante información, las consideraciones bayesianas muestran que la probabilidad de culpabilidad aumenta. Por tanto, la prueba corroborativa basada en que la confesión sea genuina aumenta la probabilidad de culpa.

Por otra parte, X podría consistir en el descubrimiento del cadáver e Y en una confesión subsiguiente. En este caso, la prueba que proporciona el cadáver no depende de la confesión y no puede, por tanto, servir para corroborarla. A pesar de ello, no existe "la falacia del descubridor de cadáveres" como la falacia del interrogador, porque resulta difícil aducir que es más probable que llegue a confesar una persona inocente que lo haga una culpable por el mero hecho de saber que se ha descubierto un cadáver.

Desde luego, sería ridículo proponer que cada uno de los posibles jurados hubiera de seguir (y aprobar) un curso en inferencia bayesiana, pero sí parece perfectamente factible que los jueces pudieran orientarles sobre ciertos principios básicos. Además, las mismas ideas valen para los perfiles de ADN, aunque en circunstancias que son mucho más intuitivas para los jurados. Un repaso rápido de la falacia del interrogador podría proporcionar una excelente manera de desanimar a los abogados para hacer proclamas falaces sobre las pruebas de ADN.

Libros

Luis Alonso, Ignacio Morgado y Antonio Juárez

Ciencia contemporánea

Textos y contexto

MISCELLANEA MATHEMATICA. Dirigido por Peter Hilton, Friedrich Hirzebruch y Reinhold Remmert. Springer Verlag; Heidelberg, 1991. **DEVELOPMENT OF MATHEMATICS. 1900-1950**. Dirigido por Jean-Paul Pier; Birkhäuser; Basilea, 1994.

THE COLLECTED PAPERS OF ALBERT EINSTEIN. Volúmenes 5 y 6. Edición preparada por Martin J. Klein, A. J. Kox y Robert Schulmann. Princeton University Press; Princeton, 1993-1996. **THE COLLECTED WORKS OF P. M. A. DIRAC 1924-1948**. Edición preparada por R. H. Dalitz. Cambridge University Press; Cambridge, 1995.

THE PHYSICAL REVIEW. THE FIRST HUNDRED YEARS. A SELECTION OF SEMINAL PAPERS AND COMMENTARIES. Dirigido por H. Henry Stroke. American Institute of Physics-The American Physical Society; Nueva York, 1995. **FRITZ LONDON. A SCIENTIFIC BIOGRAPHY**, por Kostas Gavroglu. Cambridge University Press; Cambridge, 1995.

Saben muy bien los historiadores de la ciencia contemporánea que la física que forjó el espinazo del saber de nuestros días se templó en la fragua matemática. Sin la geometría de Riemann no podía levantarse la teoría de la gravedad einsteiniana; hubo que recurrir a los grupos de Lie para describir las simetrías cinemáticas y dinámicas de los sistemas físicos. Comenzamos ya a disponer de materiales suficientes para conocer cómo se articuló tal imbricación.

Dos obras nos valen para definir, en una suerte de coordenadas cartesianas, la situación de la matemática: la institucionalización de la profesión y la progresión de las sociedades matemáticas, en ordenadas, y las líneas maestras de investigación con sus cultivadores, en abscisas. Pautamos el segundo eje con *Development of mathematics. 1900-1950*. A lo largo del primero se desenvuelve el volumen de *Miscellanea mathematica* dedicado a Heinz Götze y compilado con motivo de la fundación de la Academia Europea de Matemática.

La fundación europea coincidió con el centenario de la Sociedad Matemática Alemana, que tuvo a Georg Cantor por primer presidente y nucleó en su entorno inicial a Paul Gordan, David Hilbert, Felix Klein, Hermann Minkowski, Eduard Study y Heinrich Weber. Creó su propio órgano de expresión, *Jahresbericht*, anales que conjugaban matemática pura (teoría invariante, funciones algebraicas, teoría de números y teoría de conjuntos) y aplicada (informes sobre fotogrametría, mecánica, probabilidad, cinemática y funciones oscilantes). Allí apareció pronto un artículo de 370 páginas, firmado por Hilbert, en que se ofrecía un nuevo desarrollo de la teoría de campos numéricos algebraicos.

Pero atendamos a la estela del primero. Cantor había publicado en 1878 su teoría de conjuntos, con la introducción de la noción de cardinalidad y la hipótesis del continuo. Siendo ya presidente, en 1891, demostró, por el método de la diagonal, que la potencia 2^M para todo cardinal M era mayor que M. Para cada cardinal existía otro mayor. Cuatro años más tarde descubría algunas antinomias de la teoría de conjuntos. En línea complementaria, Hilbert, al presentar en 1900 sus famosos 23 problemas, comenzaba con la hipótesis cantoriana del continuo. Por su lado, la axiomatización de la teoría de conjuntos elaborada por Zermelo y Fraenkel fue un intento por superar la crisis desde sus fundamentos. Hasta 1940 Kurt Gödel no demostraría que la hipótesis del continuo era coherente (consistente) con los axiomas de la teoría de conjuntos de Zermelo-Fraenkel (incluido el axioma de elección), y hubo que aguardar a 1964 para que Paul J. Cohen demostrase que la hipótesis del continuo era independiente de estos axiomas.

Aunque menos preñadas de trabazón histórica, por toda Europa brotaron asociaciones nacionales de matemáticos. Pero hubo en Oriente un país de extraordinaria pujanza, la India. A la mayoría de los lectores les vendrá en seguida a la memoria la figura romántica de Srinivasa Ramanujan; a los profesionales, el Instituto Tata de Investigación Fundamental de Bombay. La India se resentía en un comienzo del retraso en que se encontraba la matemática inglesa de la segunda mitad del XIX. Con la entrada en escena de G. H. Hardy y J. E. Littlewood, se empezó a despuntar en el análisis real y ciertos aspectos de la teoría de números y del análisis complejo. Ganesh Prasad se trasladó a Cambridge y luego a Göttingen, formándose bajo la influencia de Klein y Hilbert. Escribió algunos artículos sobre geometría diferencial, ocupándose en particular de las superficies de curvatura constante. El grueso de su obra, sin embargo, es sobre teoría del potencial y sumación de las series de Fourier. Florecieron escuelas en Benares, Nueva Delhi, Calcuta, Punjab y, sobre todo, Bombay.

Más ceñido al propósito de la reseña es *Development of mathematics 1900-1950*, donde J. L. Doob, G. Fichera, M. Guillaume, W. Hayman, C. Houzel, J.-P. Kahane, A. Lichnerowicz, J. Mawhin, L. Nirenberg, J.-P. Pier, W. Schwarz y J. Dieudonné exponen la evolución de la ciencia. El último, en particular, recrea, más que cuenta, los avatares de la topología. (El elenco de fuentes primarias y de publicaciones secundarias importantes, cuadros, cronologías y aparato gráfico confieren a esta obra el valor de un volumen de referencia.)

Detengámonos en algunos puntos de especial desarrollo. Por ejemplo, la topología, que nació de las ideas de Riemann sobre las superficies y sus "deformaciones". Su intuición sobre la posibilidad de extender las nociones topológicas a conjuntos de objetos que no forman parte del conjunto de los reales se prolonga a lo largo del XIX. Brotan muchas hipótesis que había que poner en orden. A esa necesidad responden los sucesivos empeños de Poincaré, rematados en sus apostillas al análisis "situs", donde reclamaba la intervención del álgebra lineal en su búsqueda de un algoritmo para el cálculo de grupos de homología; ponía así las bases de la topología algebraica (llamada entonces "topología combinatoria"). Las herramientas para aportar demostraciones correctas las inventaron Brouwer y Alexander, con el notable refuerzo de Lefschetz. En 1911 Brouwer dio las primeras demostraciones rigurosas con la introducción de la definición de homotopía. Uno

de los resultados más famosos de Brouwer es su teorema del punto fijo. En 1922, Birkhoff y Kellog demostraron que este teorema podía generalizarse a ciertos espacios funcionales; Schauder extendió sus resultados a los espacios de Banach.

También nació en el XIX la teoría de funciones. Gauss había demostrado que las ecuaciones algebraicas de grado *N* tenían *N* raíces complejas, pero los hitos clave son las ecuaciones de Cauchy-Riemann. Ya en nuestra centuria, es a partir de 1930 cuando despega la teoría de funciones analíticas de variables complejas, campo renovado por la escuela de Behnke y que tuvo en Thullen uno de los miembros más activos de esa corriente en Münster con sus trabajos sobre automorfismos de dominios limitados y teoría de los dominios de holomorfía.

En la onda de restablecer la paternidad inmediata del fundamento matemático que subyace bajo la relatividad einsteiniana se mueve un trabajo centrado en las interacciones entre geometría diferencial y física teórica. El elemento primitivo de la geometría diferencial es la noción de variedad diferenciable, tomado de la mecánica de Lagrange. Importante fue la noción de tensor que apuntalaba la geometría riemanniana. En 1900 Ricci y Levi-Cività publican "Méthodes de calcul différentiel absolu et leurs applications", una extraordinaria memoria que Grossmann, colaborador y amigo de Einstein, conocía bien. Einstein hallaría en ella un cuadro idóneo para tejer el desarrollo de la teoría de la relatividad general. En su parte puramente matemática, la memoria es una síntesis de la geometría riemanniana. Se encuentran algunas sorpresas terminológicas: la palabra tensor, ausente, se sustituye por el término sistema (sistemas covariantes o contravariantes de funciones). A un sistema covariante se le asocia por la métrica un sistema contravariante, y a la inversa.

Y vayamos a los textos fundamentales. La publicación de los escritos de quien algunos consideran el físico más importante de la era moderna, *The collected papers of Albert Einstein*, constituye un acontecimiento a resaltar, sobre todo si la presentación de los materiales y las anotaciones se han hecho con rigor y pulcritud. El volumen quinto de la serie recoge la correspondencia de Einstein desde 1902, cuando entró a trabajar en la Oficina Suiza de Patentes, hasta marzo de 1914, cuando se integra en la Academia Prusiana de Ciencias. El volumen sexto corresponde a los escritos de Berlín, de 1914 a 1917. Durante ese breve lapso completó la teoría general de la relatividad, sin duda el momento culminante de su vida científica: "los años de búsqueda ansiosa en la obscuridad", que le llevaron a la "aparición final de la luz".



Karl T. Compton (1887-1954)

Las 508 cartas, casi todas inéditas, nos ofrecen el perfil humano de Einstein en su mocedad. En el álbum familiar van apareciendo su madre, su mujer Mileva y, desde 1912, su prima Elsa, la que más tarde sería su segunda esposa. Sus amigos, en particular los hermanos Conrad y Paul Habicht. El círculo se ensancha con Jakob Laub, Max von Laue y Paul Ehrenfest, físicos jóvenes que pugnaban como él por hacerse un hueco en la comunidad científica. Las cartas dan también testimonio de su inquietud intelectual: su persistente concentración en los problemas de física cuántica y radiación, su más que mediana habilidad experimental y, por último, su larga lucha por generalizar la teoría de la relatividad de 1905 para que abarcara la gravitación y marcos acelerados de referencia.

Aunque ya había publicado varios artículos en los *Annalen der Physik*, hasta 1905 no presenta su tesis de grado, *Eine neue Bestimmung der Molekuldimensionen* ("Una nueva determinación de las dimensiones moleculares"), cuya juicio favorable de Alfred Kleiner y Heinrich Burkhardt se ofrece también. (Ese año de 1905 escribió tres artículos fundamentales: sobre el movimiento browniano, el efecto fotoeléctrico y la relatividad especial.) Los editores han añadido su maquinita para medir pequeñas cantidades de electricidad, interpolación necesaria para entender muchos retazos de la correspondencia. Buscaba en tales mediciones apoyo experimental para explicar la existencia de fluctuaciones de potencia en condensadores, un fenómeno eléctrico relacionado con el movimiento browniano.

Se dirige siempre al interlocutor más apropiado para cada cuestión. Estudia, por ejemplo, las velocidades superlumínicas, vedadas por la teoría de la relatividad. Pues bien, es con Wilhelm Wien con quien discute la existencia de velocidades que exceden la de la luz en medios dispersivos y absorbentes. Las epístolas dirigidas a Lorentz se centran en la radiación; pero es tal la generosidad de éste, que cautivará al joven Einstein, quien confesará su admiración y afecto: "Mit H. A. Lorentz habe ich gegenwärtig eine überaus interessante Korrespondenz über das Strahlungsproblem. Ich bewundere diesen Mann wie keinen andern, ich möchte sagen, ich liebe ihn."

Hacia la primavera de 1914, Einstein se traslada a Alemania. No es un desconocido. Ha enseñado en la Universidad de Praga y en el Instituto Politécnico Federal Suizo; ha rechazado ofrecimientos de las universidades de Utrecht, Leiden y Viena. Max Planck y Walther Nernst le persuaden para que acepte un cargo bien remunerado en el seno de la Academia Prusiana; firman también la propuesta Heinrich Rubens y Emil Warburg. Entre los méritos que se le reconocen destacan su capacidad de idear y criticar nuevas hipótesis y su maestría y dominio de la física clásica.

Trabaja con un rendimiento espectacular. En 1915 da a la imprenta "Zur allgemeinen Relativitätstheorie", cuyo apéndice sale una semana más tarde: "Zur allgemeinen Relativitätstheorie" (Nachtrag)". Para la formulación de la teoría general de la relatividad se apoya en Riemann, Minkoewski y Ricci. Considera que la masa distorsiona la planaridad del espacio-tiempo y así origina cuerpos que en

el espacio se mueven en trayectorias curvas. Aunque la atracción gravitatoria resultante es muy próxima a la predicada por la ley de Newton, aporta algunas correciones.

En 1916, redacta dos artículos de interés para la teoría cuántica. “Emisión y absorción de radiación en la teoría cuántica” (*Strahlungs-Emission und -Absorption nach der Quantentheorie*) y “Sobre la teoría cuántica de la radiación” (*Zur Quantentheorie der Strahlung*). A diferencia de lo que venía siendo habitual en quienes se habían ocupado de la ley de la radiación de Planck, su línea argumental no parte de la teoría electromagnética clásica. La nueva teoría conducía también a una conclusión sorprendente: la radiación emitida o absorbida por los átomos en un campo de radiación tenía una dirección específica y no constaba de ondas esféricas. En “Emisión y absorción de radiación en la teoría cuántica” considera un sistema de átomos en equilibrio con un campo de radiación externo. Un átomo puede cambiar su estado de energía interna mediante la absorción o emisión de radiación. Einstein introduce tres hipótesis básicas sobre intercambios de energía entre materia y campo: la probabilidad de absorción de radiación es proporcional a la densidad de radiación; hay dos clases de procesos de emisión, uno (espontáneo) que sigue una ley del tenor de la desintegración radiactiva y otro (estimulado) inducido por el campo de radiación y con probabilidad proporcional a la densidad de radiación, y, por último, en equilibrio los átomos se encuentran distribuidos entre sus estados internos de acuerdo con la ley de distribución de Boltzmann. A partir de estos supuestos, la ley de Planck se sigue de una manera sencilla. Halló, además, que la diferencia de energía entre dos estados de energía interna del átomo tenía que ser igual a $h\nu$, donde ν es la frecuencia de la radiación absorbida o emitida en las transiciones entre esos dos estados, confirmando uno de los postulados de la teoría de Bohr sobre los espectros.

En “Sobre la teoría cuántica de la radiación” generaliza la derivación anterior, sirviéndose del análisis de la transferencia de momento que acompaña a los procesos de emisión y absorción. Además de la energía, indica, se transfiere el momento entre el átomo y el campo si la radiación intercambiada está dirigida; si la energía se radia en forma de ondas esféricas, no existe tal transferencia. Establece entonces la hipótesis fundamental y no clásica de que cierta cantidad de momento $h\nu/c$ se transfiere en todos los casos de emisión o absorción de radiación por átomos en un campo de radiación. El resultado final es una condición de equilibrio para un sistema de átomos y radiación que toma la forma de una ecuación de la densidad de radiación.

A los diez años de la teoría general de la relatividad el mundo de la física cuántica se renueva con sendas aportaciones de Werner Heisenberg y Erwin Schrödinger. Aconteció también una de tantas casualidades que cambian o enderezan, si no el curso de la ciencia, al menos el de algunos científicos eximios. Estamos, en efecto, en 1925. Heisenberg es invitado por R. H. Fowler a dar una conferencia informal en Cambridge. Al hilo de la disertación le promete a Fowler un juego de galeradas sobre el artículo que prepara en torno a su nueva teoría (semiclásica) cuántica. Entre los alumnos de Fowler está Dirac, de quien encontramos la siguiente nota manuscrita unida a las galeradas: “Este es el primer trabajo que llegó a Inglaterra sobre mecánica cuántica. Son galeradas del primer artículo de Heisenberg sobre mecánica cuántica. Heisenberg las envió a R. H. Fowler en agosto de 1925. Fowler me las pasó a comienzos de septiembre, con una nota en la cabecera de la primera página. Tras estudiar esas galeradas comencé a dedicarme a la mecánica cuántica.”

Ese billete manuscrito aparece en el primer volumen de *The collected works of P.M.A. Dirac*, que ha empezado a publicar Cambridge University Press. De los dos proyectados, el que comentamos cubre el lapso temporal de 1924 a 1948. Excluidos de la edición los libros, cada artículo se reproduce en su forma original. Se agregan los escritos inéditos de la guerra y la versión inglesa del prefacio de la traducción rusa de sus *Principios de mecánica cuántica*, de los que existe también edición española.

La rapidez con que Dirac se va apropiando de la nueva física se refleja en la memoria escolar *Quantum Mechanics*, su trabajo de tesis: “La teoría moderna de la mecánica cuántica fue introducida por Heisenberg en un artículo que apareció en Zeits. f. Phys, vol. 33, p. 879 (1925). Mi disertación es un desarrollo de esta teoría a partir de un punto de vista ligeramente distinto del mantenido allí por Heisenberg. La teoría ha sido desarrollada de forma independiente por Born y Jordan (1925), por Born, Heisenberg y Jordan (1926) y por Pauli (1926). Las condiciones cuánticas generales han sido obtenidas independientemente por Born, Heisenberg y Jordan, por Kramers y por mí mismo. Las frecuencias de las líneas de Balmer del hidrógeno han sido obtenidas independientemente por Pauli y por mí mismo.”

Tras su establecimiento de las ecuaciones fundamentales de la mecánica cuántica, se sucedieron luego la teoría de la transformación, que posibi-

SEPTEMBER 1, 1939 PHYSICAL REVIEW VOLUME 56

The Mechanism of Nuclear Fission

NIELS BOHR
University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, and The Institute for Advanced Study, Princeton, New Jersey

AND

JOHN ARCHIBALD WHEELER
Princeton University, Princeton, New Jersey

(Received June 28, 1939)

On the basis of the liquid drop model of atomic nuclei, an account is given of the mechanism of nuclear fission. In particular, conclusions are drawn regarding the variation from nucleus to nucleus of the critical energy required for fission, and regarding the dependence of fission cross section for a given nucleus on energy of the exciting agency. A detailed discussion of the observations is presented on the basis of the theoretical considerations. Theory and experiment fit together in a reasonable way to give a satisfactory picture of nuclear fission.

INTRODUCTION

THE discovery by Fermi and his collaborators that neutrons can be captured by heavy nuclei to form new radioactive isotopes led especially in the case of uranium to the interesting finding of nuclei of higher mass and charge number than hitherto known. The pursuit of these investigations, particularly through the work of Meitner, Hahn, and Strassmann as well as Curie and Savitch, brought to light a number of unsuspected and startling results and finally led Hahn and Strassmann[1] to the discovery that from uranium elements of much smaller atomic weight and charge are also formed.

The new type of nuclear reaction thus discovered was given the name "fission" by Meitner and Frisch,[2] who on the basis of the liquid drop model of nuclei emphasized the analogy of the process concerned with the division of a fluid sphere into two smaller droplets as the result of a deformation caused by an external disturbance. In this connection they also drew attention to the fact that just for the heaviest nuclei the mutual repulsion of the electrical charges will to a large extent annul the effect of the short range nuclear forces, analogous to that of surface tension, in opposing a change of shape of the nucleus. To produce a critical deformation will therefore require only a comparatively small energy, and by the subsequent division of the nucleus a very large amount of energy will be set free.

[1] O. Hahn and F. Strassmann, Naturwiss. **27**, 11 (1939); see, also, P. Abelson, Phys. Rev. **55**, 418 (1939).
[2] L. Meitner and O. R. Frisch, Nature **143**, 239 (1939).

Just the enormous energy release in the fission process has, as is well known, made it possible to observe these processes directly, partly by the great ionizing power of the nuclear fragments, first observed by Frisch[3] and shortly afterwards independently by a number of others, partly by the penetrating power of these fragments which allows in the most efficient way the separation from the uranium of the new nuclei formed by the fission.[4] These products are above all characterized by their specific beta-ray activities which allow their chemical and spectrographic identification. In addition, however, it has been found that the fission process is accompanied by an emission of neutrons, some of which seem to be directly associated with the fission, others associated with the subsequent beta-ray transformations of the nuclear fragments.

In accordance with the general picture of nuclear reactions developed in the course of the last few years, we must assume that any nuclear transformation initiated by collisions or irradiation takes place in two steps, of which the first is the formation of a highly excited compound nucleus with a comparatively long lifetime, while

[3] O. R. Frisch, Nature **143**, 276 (1939); G. K. Green and Luis W. Alvarez, Phys. Rev. **55**, 417 (1939); R. D. Fowler and R. W. Dodson, Phys. Rev. **55**, 418 (1939); R. B. Roberts, R. C. Meyer and L. R. Hafstad, Phys. Rev. **55**, 417 (1939); W. Jentschke and F. Prankl, Naturwiss. **27**, 134 (1939); H. L. Anderson, E. T. Booth, J. R. Dunning, E. Fermi, G. N. Glasoe and F. G. Slack, Phys. Rev. **55**, 511 (1939).
[4] F. Joliot, Comptes rendus **208**, 341 (1939); L. Meitner and O. R. Frisch, Nature **143**, 471 (1939); H. L. Anderson, E. T. Booth, J. R. Dunning, E. Fermi, G. N. Glasoe and F. G. Slack, Phys. Rev. **55**, 511 (1939).

Primera página del artículo clásico de Bohr y Wheeler sobre la fisión nuclear

litó, entre otras cosas, relacionar la mecánica ondulatoria de Schrödinger con la mecánica matricial de Heisenberg, su teoría cuántica de campos para abordar la interacción de átomos con campos electromagnéticos y su mecánica cuántica relativista para el electrón, que predijo el momento magnético de esta partícula y que le llevó a anticipar la existencia del anti-electrón (positrón).

Se esfuerza por indicar siempre dónde reside el avance teórico que está explicando. Podemos verlo a propósito de la mecánica cuántica estadística. De acuerdo con su razonamiento, en mecánica clásica el estado de un sistema dinámico, en cualquier instante considerado, podía describirse dando los valores de un conjunto de coordenadas y de sus momentos conjugados. En mecánica cuántica, por el contrario, tenemos que describir un estado del sistema por una función de ondas dependiente de las coordenadas, es decir, de *n* variables. La descripción cuántica es, por tanto, mucho más complicada que la descripción clásica. Consideremos, por otro lado, un sistema sobre el cual no se posean datos suficientes para determinar que se encuentre en un estado definido. Tal estado debe estudiarse estadísticamente. Los resultados de los cálculos con la nueva mecánica son casi siempre probabilidades. Se ha perdido por siempre el determinismo de la mecánica clásica. "Hay físicos que miran el indeterminismo como un defecto de la mecánica cuántica, y diríase que se empeñan en librarla de ese defecto. Pero yo no veo en esa falta de determinismo un defecto, porque las cosas que uno mide en los experimentos atómicos son ellas mismas probabilidades. Los resultados de todos los experimentos son probabilidades generales y resulta satisfactorio que los resultados de los experimentos sean cosas que la teoría nos permite calcular."

Elegancia del lenguaje y claridad en la exposición, cementadas en férrea argumentación matemática, son las cualidades que adornan los textos de Dirac. Ningún escrito más recomendable para conocer las líneas maestras de la evolución de la mecánica cuántica en la segunda mitad de los años veinte y primera de la siguiente que las breves introducciones con que acostumbra iniciar los trabajos. Si el encuadre histórico le avala el planteamiento de la cuestión, el desarrollo es puro ejercicio matemático. Proclama que el progreso firme de la física requiere para su formulación teórica una matemática que avance sin solución de continuidad. La geometría no euclideana y el álgebra no conmutativa, que antaño se consideraron puras ficciones mentales y ocio de lógicos, se han revelado muy necesarias para la descripción de hechos generales del mundo físico.

Mientras Dirac eleva el nivel de la física teórica en Inglaterra, algo se está moviendo al otro lado del Atlántico en esos años treinta. Hasta entonces, los mejores alumnos estadounidenses habían venido al continente a formarse en las universidades y laboratorios alemanes. Pero alcanzada cierta masa crítica, se produce una reorientación interna impulsada por Condon, Kemble, Millikan, Oppenheimer, Rabi, Van Vleck y otros. Esa transformación se reforzaría con la influencia de refugiados alemanes y austriacos huidos de los nazis. El inglés se convirtió en el lenguaje universal de la física; o dicho de otro modo, *The Physical Review* tomó la delantera a *Zeitschrift für Physik*. Condon recuerda que, en 1927, estando él en Göttingen, el departamento de física ordenó que la revista americana llegara empaquetada con todos los números del año. No había prisa por recibirla antes. Estado de opinión que corrobora Heisenberg: "Recuerdo muy bien que, desde 1930, leía bastante regularmente *The Physical Review*. Por entonces empezó a erigirse en la revista líder. Pero no lo había sido antes."



Manuel S. Vallarta (1899-1977)

Para conmemorar el centenario de la publicación, el Instituto Americano de Física y la Sociedad Americana de Física han editado *The Physical Review—The First Hundred Years*. Un millar de artículos de *The Physical Review* y de *Physical Review Letters* se reproducen en este libro y el CD-ROM que le acompaña, ordenados en 12 capítulos correspondientes a distintos campos de la física. Cada capítulo consta de una introducción que ofrece una historia y panorámica del campo, escrita por un experto.

El desarrollo de la física americana había sido lento, aunque no inexistente. Por ceñirnos a los 12 primeros años del siglo, Nichols y realizó la primera observación de la presión de radiación, Barnett estudió la inducción electromagnética y Richardson investigó la distribución de energía en emisión termoiónica. Fueron notables, asimismo, los trabajos de Coblentz en espectroscopía, de Child en descargas eléctricas, de Barus en física atmosférica y de Wood en óptica. No mucho más tarde, Millikan desarrolla la física de la carga del electrón y Lyman las líneas espectrales de longitud de onda corta del hidrógeno.

Pero la participación en la comunidad científica mundial se aviva en los años veinte. Cady aborda la piezoelectricidad y Valasek descubre la ferroelectricidad. Dos de los experimentos más decisivos de la mecánica cuántica se ejecutaron y publicaron en Estados Unidos: con la dispersión de la luz por los electrones, Compton puso los fotones sobre el mapa; los experimentos de interferencia electrónica de Davisson y Germer establecieron la naturaleza ondulatoria de los electrones.

En la introducción a cada apartado se hilvana el desarrollo de las ideas fundamentales a través de los escritos aquí reproducidos. Fijémonos, por ejemplo, en el dedicado a la física nuclear. Se matiza la tesis que sitúa su arranque en 1932 señalando el largo pasado de la radiactividad natural, la medición de las masas atómicas y la observación, por Rutherford, de una reacción nuclear antes de esa fecha. Desde el punto de vista teórico, el empleo de la mecánica cuántica para la desintegración de una partícula alfa por Gamow y Condon y Gurney, en

1929, fue muy reveladora. Pero sí, el descubrimiento del neutrón por Chadwick y el aislamiento del deuterio por Urey colocaron a la física nuclear sobre raíles sólidos en 1932. Poco a poco se fueron desentrañando las propiedades del sistema nuclear.

Ejemplo arquetípico de científico alemán emigrado a los Estados Unidos fue Fritz London, figura clave de la expansión de la física cuántica en química cuántica, analizada por Kostas Gavroglu en *Fritz London. A Scientific Biography*, tras un exhaustivo rastreo de la correspondencia que mantuvo con Schrödinger, Heitler, Born, Bardeen, von Laue y Pippard. A London le debemos la idea de que la superconductividad y la superfluidez podían considerarse fenómenos cuánticos macroscópicos.

Caso raro en la historia reciente de la ciencia, London, que nació con el siglo, llegó a la física desde el campo de la filosofía, cuya tesis de grado preparó bajo la dirección de uno de los exponentes más representativos de la fenomenología, Alexander Pfänder. (En España fue conocido a través de su *Lógica*.) Dotado de una extraordinaria capacidad para las matemáticas, abandona muy pronto la docencia y empieza a estudiar física con Sommerfeld. En 1925 publica su primer artículo, con Helmut Höln, sobre la intensidad de los espectros de bandas. Se traslada a Zurich, donde coincide con Walter Heitler. Logran ambos resolver el problema del enlace homopolar en química y la memoria resultante señaló, nada menos, que el comienzo formal de la química cuántica. Mostraban allí que la formación de la molécula de hidrógeno era un fenómeno puramente cuántico, cuya comprensión se apoyaba en el principio de exclusión de Pauli.

Marcha a Berlín en 1927, de ayudante de Schrödinger. Comparte la docencia con la investigación en la noción de fenómeno puramente cuántico y desarrolla el método de grupos para abordar las moléculas polielectrónicas. Elabora también una teoría de las reacciones químicas entendidas como procesos de activación. Estudia, con Eisenschitz, las propiedades de las fuerzas moleculares, y arriba a la conclusión de que podían suponerse manifestaciones del principio de indeterminación, otra noción puramente cuántica.

Ante la presión nazi, Lindemann logra para él un puesto en Oxford. Aquí labora en física de bajas temperaturas. Ahora con su hermano Heinz, establece la primera teoría coherente de la superconductividad. En 1933, Meissner y Ochsenfeld descubrieron que los superconductores eran diamagnéticos. Ante ese resultado, los London consideraron que la expulsión del campo magnético —y no la conductividad infinita— era el rasgo fundamental de los superconductores, y procedieron a formular sus ecuaciones. Más que un fenómeno de conductividad infinita, la superconductividad constituía un fenómeno de diamagnetismo a muy bajas temperaturas. No era su teoría una teoría microscópica, sino que explicaba el fenómeno en términos de dinámica de los electrones. En un átomo diamagnético hay corrientes permanentes. Estas corrientes aparecen cuando el sistema se halla en un estado estable y en presencia de un campo magnético externo. London propuso que la mecánica cuántica aportaba el marco para discutir un nuevo tipo de orden, no en un espacio de coordenadas, sino, en virtud del principio de incertidumbre, en un espacio de momentos. Schrödinger escribiría en *Nature* que, como resultado de la teoría de London, había ahora tres clases diferentes de corriente: la corriente de desplazamiento en un aislante, la corriente de conducción ordinaria y la supercorriente. Tras rechazar una plaza de física matemática en la Universidad Hebrea de Jerusalén, avalado por el propio Einstein, aceptó la de química teórica de Duke. Murió en 1954. (L. A.)

Sistema hipocampal

Memoria

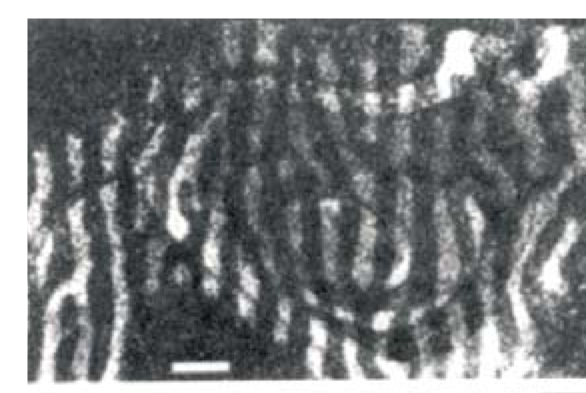
MEMORY, AMNESIA, AND THE HIPPOCAMPAL SYSTEM por Neal J. Cohen y Howard Eichenbaun. Bradford Books; The MIT Press; Cambridge, 1993.

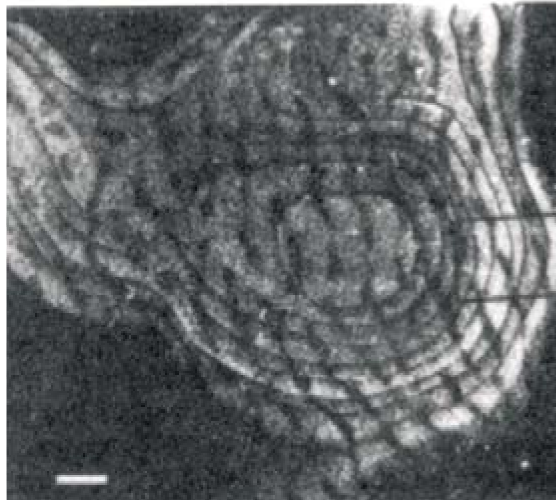
El hipocampo y las estructuras con él relacionadas del lóbulo temporal medial constituyen un sistema implicado en la memoria humana. Sin embargo, la falta de coherencia entre el conjunto de observaciones clínicas y, sobre todo, entre las observaciones procedentes de pacientes amnésicos y la experimentación con animales, ha dificultado la comprensión del papel de dicho sistema cerebral en relación con los procesos de memoria.

El libro de Neal J. Cohen y de Howard Eichenbaun aborda esa falta de coherencia y trata de exponer las bases de un programa sistemático de trabajo con la intención de hallar convergencia entre humanos y animales en los estudios sobre la memoria.

La principal tesis del libro es que el sistema hipocampal media el sistema de memoria declarativa, un tipo de memoria de naturaleza fundamentalmente relacional que se basa en la acumulación de hechos y datos derivados de las experiencias de aprendizaje. El método de trabajo de los autores consiste en hacer converger y analizar datos procedentes de los ámbitos cognitivo, neuropsicológico y neurocientífico en general, lo que les permite elaborar una teoría sobre el tipo y características de las representaciones que media el sistema hipocampal.

En sucesivos capítulos se desarrollan argumentos sobre las posibles causas de la falta de coincidencia de los datos experimentales y clínicos, con profusión de ejemplos y explicaciones, y sobre las características anatómicas (principalmente las conexiones recíprocas con la neocorteza asociativa) y fisiológicas (principal-





*Autorradiografías de la capa IVc del córtex estriado de un mono normal (*arriba*) y de un mono cuya visión se le restringió al ojo izquierdo (*abajo*)*

mente la potenciación a largo plazo) del sistema hipocampal que justifican la función propuesta para el mismo. Se analizan resultados típicos y atípicos de experimentos clásicos sobre la memoria en ratas y primates no humanos y de pruebas neuropsicológicas en pacientes amnésicos. Se proponen criterios y alternativas experimentales para abundar en la contrastación empírica del modelo propuesto y, por último, se compara ese modelo con otros existentes que proponen también diferentes categorías o tipos de memoria. No falta, por supuesto, una detallada y ejemplificada explicación de lo que se considera memoria declarativa, frente a la denominada procedimental. Ambos términos, declarativo y procedimental, han sido tomados por Cohen de la literatura de la inteligencia artificial.

La teoría expuesta atribuye a la memoria declarativa propiedades críticas como flexibilidad representacional y promiscuidad. Ello significa que la información almacenada en este sistema de memoria debe poder activarse con independencia de los contextos y modalidades sensoriales que codifiquen las señales elicitadoras. Es decir, las representaciones tienen que poder ser manipuladas y flexiblemente expresadas con independencia de las circunstancias en que se adquirió la información. Además, otra característica crucial de la representación relacional de la memoria declarativa es la composicionabilidad de la información contenida en la misma. Ello significa que cada elemento o constituyente de la estructura general de esa información preserva su estatuto particular, pudiéndose percibir y manipular con independencia, o además, de la percepción y manipulación del conjunto de la misma. Esta última propiedad, la composicionabilidad de la memoria declarativa, parece esencial para la generación del lenguaje.

Cohen y Eichenbaun proponen que el sistema hipocampal crea obligatoriamente una representación declarativa de cada evento de aprendizaje, sea o no requerida para la ejecución correcta de la tarea y esté o no diseñado el experimento o dispuesta la situación para evaluar su presencia. El que esta representación contribuya o no a la ejecución depende de su utilidad o necesidad para la respuesta correcta, la idiosincrasia del individuo o especie y la estrategia del entorno de la tarea según el control y manipulación del experimentador. Para los autores, la clave que permite unificar resultados de todos los ámbitos estudiados radica en una atención a los prolegómenos de cada situación de aprendizaje o prueba de memoria, es decir, en saber discernir las estrategias que animales o humanos pueden usar en la ejecución de las tareas. El establecimiento de la situación experimental en el caso de la investigación con animales o las diferentes instrucciones que se den al sujeto humano que va a realizar una prueba pueden originar una diferente percepción de la misma por ese sujeto y, como consecuencia, pueden dar lugar a una diferente estrategia mental en relación con el almacenamiento, la representación y la accesibilidad del material involucrado en la memoria.

El contenido del libro es enormemente heurístico y constituye un excelente ejemplo de integración de datos procedentes de los diferentes ámbitos de conocimiento involucrados en el tema de la amnesia y la memoria. Disfrutarán con él quienes tengan interés en fundamentar su visión respecto al papel del hipocampo y quienes añoren una visión cognitiva de la memoria. Creo, abundando en esta última idea, que el libro es también un excelente ejemplo de tratamiento riguroso de lo cognitivo. (I. M.)

Microbiología

Industrial

INDUSTRIAL MICROORGANISMS: BASIC AND APPLIED MOLECULAR GENETICS. Dirigido por de Richard H. Baltz, George D. Hegeman y Paul L. Skatrud. American Society for Microbiology. Washington, 1993.

Según es habitual en los libros que se editan basados en las comunicaciones presentadas en congresos, éste abarca aspectos muy diversos del tema enunciado, organizados en seis apartados: mecanismos globales de regulación, transferencia de material génico y cartografía, regulación de la transcripción y de la traducción, nuevos sistemas microbianos, expresión génica y secreción en sistemas heterólogos y genética de la biosíntesis de metabolitos secundarios. Algunos capítulos presentan revisiones generales. Otros se ciñen a cuestiones más específicas. Abundan, además, contribuciones relativas a la fisiología y genética de hongos y levaduras.

¿Se puede adquirir a través de esta obra una visión global y completa acerca de la manipulación génica de los microorganismos de interés industrial? Cierto es que muchos aspectos de la fisiología y de la genética de los microorganismos no se abordan en las monografías al uso, por la sencilla razón de que pertenecen al secreto de los procesos industriales. No obstante, el libro le ofrece al lector valiosos apuntes de la manipulación genética que revisten interés industrial.

El primer apartado, dedicado a los mecanismos globales de regulación, se restringe en exceso a los aspectos específicos, y decepcionará a quienes busquen líneas generales de la regulación de la expresión génica. Se incluyen la purificación de la proteína NifA (regulador de genes implicados en la fijación de nitrógeno molecular) y algunos aspectos de la transcripción génica en *Streptomyces*.

Bajo el epígrafe de la transferencia de material genético y la cartografía de genes hallará el lector una revisión sumaria, aunque bien trabada, de los mecanismos de transferencia de material genético por conjugación en bacterias. Además de explicar la posibilidad de realizar intercambios de material genético entre microorganismos filogenéticamente poco próximos, se estudia la manipulación genética en hongos, la transferencia de material genético por electroporación y la utilización de transposones en estreptomicetos. Del tercer apartado destacaría la revisión sobre los genes de eubacterias, arqueobacterias y eucariotas, que codifican para transcritos que carecen de secuencia líder.

Un trabajo acerca de la importancia industrial de las mixobacterias, ya en el cuarto apartado, ayudará a entender mejor a este grupo de microorganismos. Capítulos acerca de la manipulación genética de *Corynebacterium glutamicum* con vistas a la producción de aminoácidos, de la regulación de los genes de fotosíntesis de cianobacterias y de los genes que codifican para la metil coenzima M reductasa II de metanógenos completan este apartado. En el siguiente se recoge el uso de sistemas heterólogos para la secreción de proteínas de interés industrial.

Por último, la producción de metabolitos secundarios. Vale la pena detenerse en un trabajo que describe cómo el estado fisiológico de las células puede afectar a la síntesis de un antibiótico en *Streptomyces coelicolor*, o en la revisión acerca de las enzimas que catalizan la síntesis de péptidos que contienen constituyentes no proteicos. (A. J.)

Ideas aplicadas

Herbert Aschkenasy

Liofilización



SON CENTENARES LOS ALIMENTOS que pueden liofilizarse; tras haberles eliminado el agua, ciertas frutas, por ejemplo la naranja, pueden entonces reducirse a unos polvos que se emplean en bombones y caramelos.

En condiciones adecuadas, hay sustancias sólidas que se gasifican directamente sin pasar por la fase líquida. Ese proceso de sublimación elimina gradualmente todo el hielo de los alimentos y otras sustancias biológicas e incluso de materiales inorgánicos como la cerámica. En ello se basa la liofilización, o desecación-congelación.

La liofilización constituye un procedimiento ideal para conservar sustancias orgánicas. La congelación inmoviliza el material, haciendo que retenga la forma. La ausencia de agua obstaculiza el desarrollo de microorganismos e impide otros cambios químicos asociados a la putrefacción. Además, como el agua se sublima con tanta facilidad, las condiciones necesarias para liofilizar un alimento no eliminan la mayoría de los demás componentes, tales como las moléculas de acetaldehído que confieren a la fruta parte de su aroma y sabor.

Los rudimentos de la liofilización eran conocidos por los incas, quienes almacenaban las patatas y otros alimentos en las alturas del Machu Picchu. Allí, las bajas temperaturas congelaban los tubérculos y, con la baja presión atmosférica, se vaporizaba lentamente el agua del interior. Pero el uso general de la liofilización no comenzó hasta la segunda guerra mundial para conservar el plasma sanguíneo necesario en los frentes.

Desde los años sesenta se ha venido aplicando a un número creciente de alimentos (unos 400 ya), desde carnes hasta frutas y verduras. Ni la lechuga ni la sandía se prestan a ser candidatos a la liofilización; compuestas de agua en su casi totalidad, se desintegran al congelarlas y desecarlas. Un rasgo positivo del proceso es que preserva microorganismos deseables, como los que intervienen en cultivos queseros. Se emplea también en taxidermia y en la conservación de flores.

Como conservante, la liofilización de alimentos es más cara que la simple refrigeración. Un alimento liofilizado dentro de una bandejita estanca dura decenios sin pudrirse y basta con exponerlo al agua para reconstituirlo. En cierta ocasión rehidratamos una ración militar de estofado de buey, que ya contaba con 23 años, para un grupo de oficiales, todos los cuales lo encontraron sabroso.

HERBERT ASCHKENASY es presidente de Oregon Freeze Dry, de Albany (Oregón).

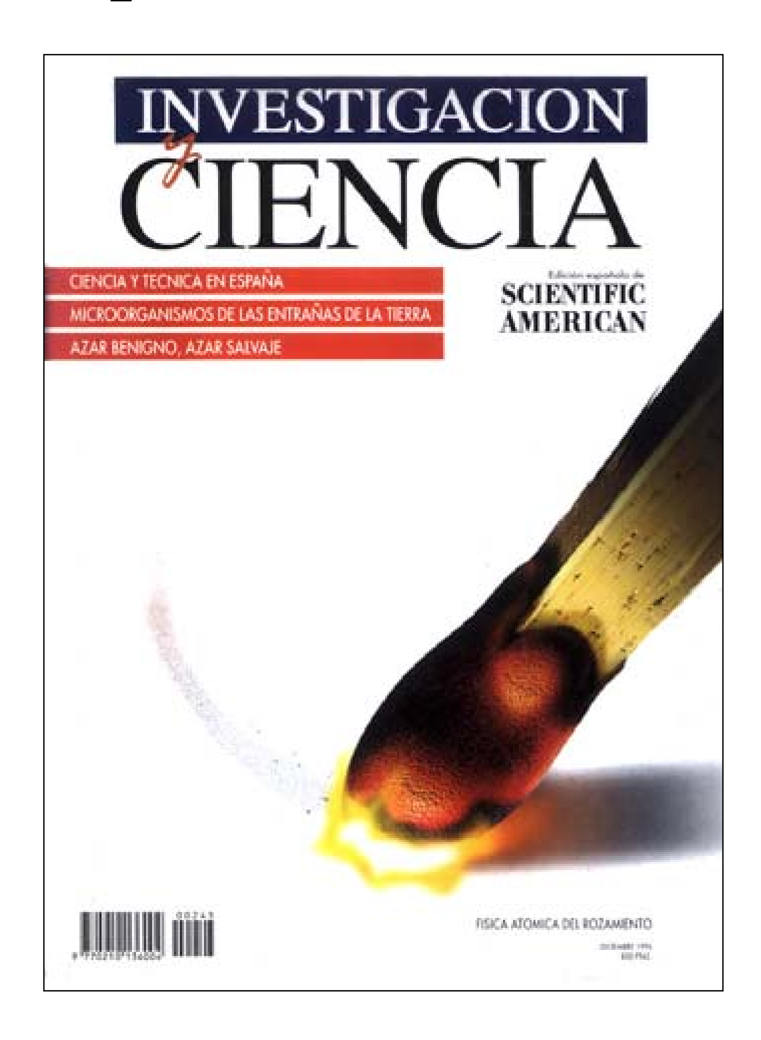


LA LIOFILIZACION INDUSTRIAL requiere depositar los alimentos, u otras sustancias, en una cámara frigorífica (*arriba*) a temperaturas inferiores a –45 grados centígrados. Los artículos se trasladan después a cámaras de vacío (*centro*).

EL AGUA contenida en las sustancias sometidas a este proceso se vaporiza sobre placas condensadoras frías (*que se ven en los costados de la cámara en la fotografía inferior*). Los productos desecados se extraen de la cámara y se guardan en contenedores estancos al oxígeno y al agua.

LA FRUTA EN POLVO que puede emplearse para relleno de bombones se hace de fresas liofilizadas y reducidas a polvo (*derecha*).

Seguiremos explorando los campos del conocimiento



EL SISTEMA ESPAÑOL DE CIENCIA Y TECNICA, por Angel Pestaña

Los indicadores de estado del sistema de investigación y desarrollo muestran la existencia de un hiato creciente entre la investigación científica y el desarrollo técnico en España. Urge corregir tal desarticulación.

DEL AZAR BENIGNO AL AZAR SALVAJE, por Benoît Mandelbrot

La noción de azar que utilizan las ciencias es multiforme. Su forma mejor domeñada, la que podríamos denominar "benigna", no sirve para describir la bolsa de valores, ni muchos otros fenómenos naturales o sociales. Para comprender la irregularidad hay que recurrir a sus formas "salvajes".

CONFRONTACION CON LOS LIMITES LOGICOS DE LA CIENCIA, por John L. Casti

Los modelos matemáticos de los que se sirven muchos campos de la ciencia pueden resultar inapropiados para ofrecer respuesta a ciertas cuestiones del mundo real. Tal vez existan, empero, formas de eludir estos problemas.

MICROORGANISMOS DE LAS ENTRAÑAS DE LA TIERRA, por James K. Fredrickson y Tullis C. Onstott

El reciente descubrimiento de microorganismos que habitan en las profundidades terrestres podría aportar claves para descifrar el origen de la vida.

LA FRICCION A ESCALA ATOMICA, por Jacqueline Krim

La nanotribología, el estudio del origen atómico de la fricción, que los físicos habían venido ignorando, indica que esa fuerza nace de una fuente inesperada, la energía del sonido.

CONTROL DE ORDENADORES POR SEÑALES NEURALES, por Hugh S. Lusted y R. Benjamin Knapp

Los impulsos eléctricos procedentes de nervios y músculos pueden controlar directamente los ordenadores, auxiliando así a las personas que sufren limitaciones físicas.

CHARLES DARWIN Y ASOCIADOS, por Richard Milner

Cuando los representantes de la academia pusieron en la picota a los defensores del espiritismo, los codescubridores de la selección natural militaron en frentes opuestos.

EL RUIDO 1/*F*, por Edoardo Milotti

El origen de esta señal aleatoria, que reviste particular interés por su ubicuidad y por sus propiedades matemáticas, sigue siendo un misterio, a pesar de la atención que se le ha dedicado.

